



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A APLICAÇÃO DAS IMAGENS MÉDICAS EM FARMÁCIA

Trabalho submetido por
Carolina Maria Jardim de Gouveia Alfaiate
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A APLICAÇÃO DAS IMAGENS MÉDICAS EM FARMÁCIA

Trabalho submetido por
Carolina Maria Jardim de Gouveia Alfaiate
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Maria João Trindade

novembro de 2016

Agradecimentos

Um especial obrigado para a minha orientadora Professora Doutora Maria João Trindade que me apoiou incondicionalmente na realização deste projeto. A motivação, ajuda e incentivos foram constantes e incansáveis.

Ao meu pai, José Alfaiate, mãe, Maria do Carmo Jardim e irmão, João Alfaiate por sempre me terem apoiado em todas as fases da minha vida, um muito obrigado.

Um obrigado especial ao Gonçalo Silvestre por ter experienciado todas as boas e más fases deste percurso académico, mais do que um namorado foi um amigo e companheiro.

Obrigada Marta Vale por todo o apoio neste percurso e na minha vida. E ao Bruno Nunes porque nunca me ter faltado e me dar força em todas as ocasiões.

Obrigada a todos os meus amigos que partilharam comigo estes últimos anos de sorrisos, alegrias, lágrimas e desabafos, Bruno Monteiro, Rafael Pinto, Alexandre Madeira, Miguel Valente, Margarida Carvalho, Roberto Martins, Sami Amiar, Joana Páris, Ricardo Reis, Rui Andrade, Mafalda Correia e Rui Santos.

Agradeço às minhas companheiras da faculdade, Ana Leonor Serrano, Tânia Silvestre, Tatiana Costa, Filipa Antunes, Joana Gonçalves, Rita de Sousa Rebelo, Fabiana Vicente e Cláudia Branco.

Obrigada a todos do fundo do coração!

Resumo

Nas últimas décadas a investigação para diagnóstico, terapêutica e monitorização de doenças tem vindo a desenvolver-se constantemente. No âmbito da saúde, os investigadores exploram a potencialidade de novos fármacos, reformulam outros, para melhorar a qualidade de vida e taxa de sobrevivência dos pacientes. Com o fácil acesso e disponibilidade às imagens médicas, a prática da medicina é enaltecida, e, por isso, as exigências são superiores. Através do uso crescente de exames de diagnóstico, cada vez mais, é possível diagnosticar precocemente e evitar que determinadas doenças evoluam para posteriores complicações.

Neste âmbito recorri às áreas da Radiologia, da qual fazem parte a Radiografia, a Tomografia Computadorizada, a MRI e a fMRI, e da Medicina Nuclear as técnicas SPECT e PET, para apresentar a tecnologia avançada que permite diagnóstico, terapêutica e monitorização de doenças com recurso a fármacos. Estas técnicas, por si só, demonstram capacidades únicas e extremamente vantajosas, mas quando conjugadas entre si, dão origem a sistemas híbridos - SPECT/CT, PET/CT, com grande poder funcional e estrutural.

A investigação em farmacologia é abundante, deste modo, o farmacêutico tem a primazia de expandir os seus conhecimentos a diferentes áreas e envolver-se na equipa multidisciplinar da imagiologia médica.

No decorrer do trabalho irei falar de algumas aplicações nas diferentes áreas de forma a informar o leitor das principais diferenças, aspetos positivos e negativos que a imagiologia médica possui relacionada com a farmácia.

Palavras-chave: Imagiologia médica, Diagnóstico, Terapêutica, Fármacos.

Abstract

In the last decades, the investigation for diagnosis, therapeutics and monitoring of diseases has been constantly developing. In health, researchers explore the potential of new drugs, and reformulate others, in order to improve quality of life and patient survival rates. With easy access and availability to medical images, the practice of medicine is exalted and, therefore, the requirements are higher. Through the increasing use of diagnostic tests, it is more possible to diagnose early and prevent certain diseases from developing into later complications.

In this scope I applied the areas of Radiology, which include Radiography, Computed Tomography, MRI and fMRI, and Nuclear Medicine SPECT and PET techniques to present the advanced technology that allows the diagnosis, therapeutics and monitoring of diseases with use of drugs. The techniques, on their own, demonstrate unique and extremely advantageous capabilities, but when conjugated to each other, they origin hybrids – SPECT/CT, PET/CT, with great functional and structural power. Research in pharmacology is abundant, so the pharmacist has the privilege of expanding his knowledge to different areas and getting involved in the multidisciplinary team of medical imaging.

In the course of the work I will talk about some applications in different areas in order to inform the reader of the main differences, positive and negative aspects that medical imaging has related to the pharmacy.

Keywords: medical imaging, diagnosis, therapeutics, drugs.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Abreviaturas.....	11
1. Introdução	13
1.1. Evolução das imagens médicas.....	17
2. Diagnóstico em Radiologia Convencional	23
2.1. Funcionamento da técnica	23
3. Tomografia Computadorizada com transmissão de raios-X	25
3.1. Funcionamento da técnica	25
3.2. Aplicações.....	27
3.3. Agentes de contraste em tomografia computadorizada	31
4. Imagem por Ressonância Magnética.....	35
4.1. Funcionamento da técnica	35
4.2. Aplicações.....	37
4.3. Agentes de contraste em MRI.....	40
4.4. Ressonância magnética funcional	41
4.4.1. Funcionamento da técnica.....	41
4.4.2 Aplicações	43
5. Imagens de radioisótopos: SPECT e PET	49
5.1. Noções de Radioatividade	51
5.1.1. Decaimento Radioativo	51
5.2. Produção de Radioisótopos.....	53
5.3. Radiofármacos	55

5.3.1. Radiofármacos para Diagnóstico	56
5.3.2. Riscos para a saúde	57
5.4. SPECT	58
5.4.1. Funcionamento da técnica.....	58
5.4.2. A câmara gama.....	59
5.4.3. Aplicações	61
5.5. PET	62
5.5.1. Funcionamento da técnica.....	62
5.5.2. Aplicações	65
5.6. Imagens médicas híbridas: PET/CT e SPECT/CT	70
5.6.1. Aplicações	70
Conclusão	75
Bibliografia.....	77

Índice de Figuras

Figura 1 - Espectro Eletromagnético.....	20
Figura 2 – Representação de um tubo de raios –X.....	23
Figura 3 – Imagem de radiografia, na qual se observa uma fratura.	24
Figura 4 – Descrição do funcionamento da CT.....	26
Figura 5 – Anatomia tomográfica do crânio.....	26
Figura 6 – Exemplos de CT de baixa dose com dor abdominal não-traumática aguda .	29
Figura 7 – Inflamação bilateral na criança	30
Figura 8 – Agentes de contraste Iodados.....	32
Figura 9 – Exemplos que demonstram a formação de bolhas na CTC.....	33
Figura 10 - Componentes da MRI scan.	35
Figura 11 - MRI da cabeça	36
Figura 12 - Análise por MRI dos tumores após o tratamento com HaT-DOX-Gd com hipertermia localizada.....	38
Figura 13 - Sinal BOLD de fMRI da frequência cardíaca em situação de repouso.	42
Figura 14 - Esclerose Hipocampal unilateral direita	43
Figura 15 - Displasia cortical focal.....	44
Figura 16 - Cavernomas no lóbulo parietal direito.....	44
Figura 17 - Curva de ativação da dose-resposta na phMRI.....	47
Figura 18 - Planos ortogonais: axial, sagital e coronal.....	58
Figura 19 - Imagem por SPECT.....	59
Figura 20 - Câmara gama: componentes principais.	59
Figura 21 - Funcionamento do fotomultiplicador.	60
Figura 22 - Funcionamento da PET.....	62
Figura 23 - Imagem de PET de um paciente saudável (A) comparando com paciente com doença de Alzheimer (B).....	64
Figura 24 - Imagem por PET através de ¹⁸ F-AV-45 em pacientes com doença de Alzheimer (AD) e em pacientes controlo (HC).....	65
Figura 25 - Imagem de corpo inteiro com cancro da mama avançado.....	66
Figura 26 - Imagem de corpo inteiro de um paciente com cancro colorretal e metástases no fígado	67
Figura 27 - Paciente com NSCLC no lóbulo superior esquerdo	68

Figura 28 - Paciente com historial de cancro colorretal e um nódulo sugestivo no lóbulo direito	68
Figura 29 - Avaliação da doença de Alzheimer através das técnicas de FDG/PET, CT e PET/CT.....	71

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Principais diferenças entre radiação ionizante e não ionizante	21
Tabela 2 - Diagnósticos clínicos finais comparados com a técnica de CT de baixa dose e radiografia abdominal.....	28
Tabela 3 - Osmolaridade dos agentes de contraste iodados comparativamente ao plasma humano	32
Tabela 4 - Questionário para avaliar as preferências dos pacientes, entre CTC e colonoscopia tradicional	34
Tabela 5 - Diferenciação entre partículas alfa, beta e gama.....	52
Tabela 6 – Métodos de produção e/ou obtenção de radionuclídeos	54
Tabela 7 – Radionuclídeos para diagnóstico.	56
Tabela 8 - Radiofármacos de PET aprovados pela FDA.....	63
Tabela 9 – Mecanismo de ação ou localização de radiofármacos da PET	64

Abreviaturas

BOLD – Blood Oxygenation Level Dependent

CT – Computed Tomography

CTC – Computed Tomography Colonoscopy

DOX – Doxorubicina

FDG - Fluorodesoxiglucose

fMRI – functional Magnetic Ressonance Imaging

LTSL - Lyso-lipid Temperature Sensitive Liposome

MP – *Mycoplasma* Pneumonia

MRI – Magnetic Ressonance Imaging

PET - Positron Emission Tomography

phMRI – pharmacological Magnetic Ressonance Imaging

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography

1. Introdução

No âmbito do tema apresentado este trabalho abrange, do ponto de vista da imagiologia médica, as diferentes técnicas que se podem utilizar no diagnóstico, terapêutica e monitorização de doenças. No decorrer do trabalho, que se encontra dividido por capítulos, irei abordar sucintamente a evolução da imagiologia médica assim como os aspetos físicos do funcionamento de cada técnica, para contextualizar o leitor. Será dado especial ênfase à descrição de diversas aplicações no âmbito da imagiologia médica aplicada a farmácia.

Atualmente, o desenvolvimento da investigação dos métodos de imagem médica disponibiliza ferramentas essenciais não só para o diagnóstico de doenças (o qual é realizado, em muitos casos, de forma precoce, como convém), mas também para o suporte terapêutico destas, em particular no que diz respeito ao seu planeamento e monitorização.

Em meados dos anos 40 as únicas imagens médicas satisfatórias e disponíveis eram as radiografias. Nos últimos 70 anos, com o desenvolvimento tecnológico, a mudança foi notória e radical, de modo que os hospitais criaram departamentos específicos para diversas técnicas de imagem que se denominam, atualmente, como especialidades médicas. Estas especialidades compreendem uma equipa multidisciplinar composta por físicos, engenheiros, biólogos, farmacêuticos, matemáticos e químicos. A equipa multidisciplinar, com conhecimentos nas diferentes áreas, torna-se mais capaz de lidar com os problemas médicos, o que representa uma significativa melhoria na assistência médica aos pacientes com impacto muito positivo na sua qualidade de vida e taxa de sobrevivência.

As áreas médicas abordadas neste trabalho são a Radiologia e a Medicina Nuclear. A Radiologia inclui a Radiologia Convencional (radiografias) e a Tomografia Computadorizada (do inglês CT – Computed Tomography) que utilizam os raios-X como fonte de radiação e ainda a técnica de Imagem por Ressonância Magnética (do inglês MRI – Magnetic Resonance Imaging) e a técnica de Imagem por Ressonância Magnética funcional (do inglês fMRI – functional Magnetic Resonance Imaging) que apesar de não utilizarem raios-X são também aplicadas radiações eletromagnéticas. Na área da Medicina Nuclear recorre-se ao uso de radiofármacos e as técnicas denominam-se Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (do inglês SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography) e Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês PET – Positron Emission Tomography).

A radiografia é uma técnica de diagnóstico na qual é registada a atenuação dos tecidos aos raios-X e assim é criada uma imagem estrutural, anatómica, do corpo humano. Radiografias torácicas, abdominais, pélvicas, e em geral de todo o corpo, permitem a observação de fraturas ósseas, o estudo de órgãos, por exemplo fígado, bexiga, pulmão, e ainda no caso da angiografia – exemplo de exame radiológico que recorre a agentes de contraste – é possível visualizar os vasos sanguíneos (Kane, 2009). Por sua vez, a CT utiliza também como fonte de radiação os raios-X. A grande diferença é que permite a captação de imagens de alta definição de estruturas do corpo humano, como órgãos, dado envolver a aquisição de imagens por atuar em cortes transversais, como resultado de uma série de raios-X efetuados em diferentes ângulos (Bradley, 2008). Do ponto de vista das aplicações, a principal vantagem face à técnica anterior é conseguir-se observar diferentes tecidos com melhor resolução, o que é útil em particular no caso do estudo dos tecidos moles. Na área do cancro é possível diagnosticar, monitorizar a resposta do tumor aos fármacos e prever alguma possível recorrência (Cember & Johnson, 2009).

A MRI é uma técnica tomográfica que utiliza os núcleos dos prótons das moléculas de água existentes nos tecidos como sondas magnéticas naturais. Quando é aplicado um gradiente de campo magnético, os núcleos absorvem diferentes radiofrequências e a informação obtida é registada de tal forma que se obtém a posição espacial dos núcleos criando uma imagem. Um dos fatores que mais contribui para as diferenças de contraste que se observam nas imagens de MRI é a diferente quantidade de moléculas de água presentes nos diferentes tecidos (Bradley, 2008). No que diz respeito às aplicações, na área da neurologia, permite uma melhor observação do encéfalo e por isso é muito utilizada nos tumores neurológicos, a nível cardiovascular pode ser conjugada com a angiografia na doença cardíaca congénita e ainda no trato gastrointestinal para detetar e localizar diferentes lesões nos órgãos. A fMRI, baseada no fenómeno da Ressonância Magnética Nuclear (RMN), permite a deteção das variações do fluxo sanguíneo em resposta à atividade neuronal. Tanto na técnica de raios-X como na MRI são utilizados, muitas das vezes, agentes de contraste que promovem a absorção da radiação aumentando o contraste das imagens, o que permite melhor distinção dos tipos de tecidos (Faro & Mohamed, 2006). No entanto, em doses elevadas, podem provocar problemas alérgicos ou de toxicidade. Pelo contrário, no caso das técnicas de Medicina Nuclear, são introduzidos radiofármacos no organismo em doses mínimas, que não provocam no geral toxicidade ou alergia (Kane, 2009).

Ambas as técnicas descritas anteriormente, raios-X e MRI, devem ter critérios de escolha, dependendo da situação clínica ou especificidade do diagnóstico. Usualmente, a CT precede a MRI, por haver mais disponibilidade nos centros diagnósticos, menor tempo de execução de exames e menor custo, sendo a MRI melhor interpretada como método complementar à CT, em casos mais específicos, quando o diagnóstico diferencial entre lesões não pode ser esclarecido apenas pela tomografia computadorizada (Webster, Ritenour, Tabakov & Ng, 2012).

Na Medicina Nuclear os radiofármacos introduzidos no paciente apresentam na sua constituição radionuclídeos (também denominados por radioisótopos) emissores de radiação γ ou emissores de positrões (β^+), uma vez que o decaimento destes dá origem a radiação eletromagnética penetrante que atravessa os tecidos e é detetada externamente. No caso de emitir radionuclídeos emissores γ , como ^{123}I e ^{67}Ga , a técnica denomina-se SPECT, quando utiliza radionuclídeos emissores β , por exemplo ^{11}C e ^{18}F é chamada PET (Cember & Johnson, 2009). Do ponto de vista de análise, são técnicas pouco invasivas que permitem avaliar a função e não apenas a morfologia do órgão. No contexto da imagem PET, o método de deteção é considerado muito eficiente, aumentando consideravelmente a sensibilidade e as capacidades dinâmicas da técnica. Enquanto na SPECT, a utilização de equipamentos especializados permite melhorar a sensibilidade sem degradar a resolução da imagem. A grande vantagem face às outras técnicas são as distintas aplicações que se podem obter com os radiofármacos utilizados mas também o tipo de informação que é fornecida (Webster et al., 2012). No âmbito do sistema nervoso central, quando se injeta um radiofármaco lipossolúvel é possível identificar artérias parcialmente obstruídas que aumentem o risco de enfartes futuros ou que indiquem lesões causadas por acidentes vasculares cerebrais. No estudo, por exemplo, das doenças da tiroide, o seu diagnóstico e terapia recorre à utilização de radioisótopos de iodo e tecnécio. Em pneumologia, associa-se o tecnécio à albumina do sangue e avalia-se a tromboembolia pulmonar, entre muitas outras aplicações possíveis. No caso da PET são muito utilizados radioisótopos de fluor associados à glucose para estudar o seu metabolismo, o que tem utilidade, em particular, na investigação de tumores.

Considerando as variadas especificidades de cada técnica é possível conjugá-las entre si, em diferentes áreas. Na vertente da Medicina Nuclear, que apresenta elevada resolução funcional, é vantajoso combinar a CT, dada a sua informação predominantemente anatómica, de elevada resolução espacial. Exemplos de imagens complementares são a SPECT/CT, a PET/CT e ainda a fMRI/CT.

Nos últimos anos, dadas as extensas aplicações que as imagens médicas podem facultar, tem havido um crescente interesse no envolvimento do farmacêutico na radiologia e medicina nuclear, não só do ponto de vista da imagiologia em si mas também devido ao uso frequente de produtos farmacêuticos como agentes auxiliares na aquisição de dados de imagem de diagnóstico (agentes de contraste). O número de pacientes que se submetem a procedimentos de diagnóstico por imagem é cada vez maior, aumentando, conseqüentemente, a exposição a produtos farmacêuticos que advêm destes. Em alguns casos, como na medicina nuclear, o procedimento de imagiologia é totalmente dependente da administração de radiofármacos. Em outros casos, como no diagnóstico utilizando os raios-X e nas imagens por ressonância magnética, os produtos farmacêuticos são administrados para facultar vários níveis de contraste entre os órgãos e os vasos do corpo, e entre os próprios órgãos, permitindo obter uma imagem mais clara da anatomia complexa do corpo humano. Muitos dos agentes farmacêuticos, referidos posteriormente, acarretam riscos específicos para os pacientes; estes riscos devem ser compreendidos, previstos e abordados quando os produtos farmacêuticos são administrados. O farmacêutico, detentor de conhecimento único da terapia medicamentosa dos fármacos, tem a primazia de informar acerca das indicações clínicas, interações medicamentosas, contraindicações e farmacocinética que se relacionam com o produto farmacêutico e o diagnóstico por imagem.

1.1. Evolução das imagens médicas

A imagiologia médica surgiu há cerca de 120 anos quando os raios-X foram descobertos. Com o constante avanço tecnológico foram várias as descobertas no âmbito da obtenção e análise de imagens médicas. Atualmente consegue-se visualizar o corpo humano através de perspectivas distintas que se podem complementar se se combinarem diferentes técnicas. Neste âmbito surgiram a Radiografia, a Tomografia Computorizada, a Imagem por Ressonância Magnética e a respetiva Imagem por Ressonância Magnética funcional, a Tomografia por Emissão de Positrões, a Tomografia por Emissão de Fotão Único, e os ultrassons (Scatliff & Morris, 1896).

As técnicas de imagem médica utilizam maioritariamente radiação que é contemplada no espectro eletromagnético (figura 1 e tabela 1). A radiação eletromagnética pode ser expressa em energia (volts), comprimento de onda (m) ou frequência (Hz). É caracterizada por uma corrente de partículas com massa pequena – fótons - que andam num padrão em forma de ondas à velocidade da luz (Cember & Johnson, 2009). Cada fóton contém uma determinada quantidade de energia, sendo o tipo de radiação determinado consoante esta quantidade de energia. As ondas rádio têm fótons com baixa energia, seguidas pelas micro-ondas com energia superior, logo depois, e por ordem crescente de energia, pelos infravermelhos, radiação visível, radiação ultravioleta, raios-X e, pela radiação mais energética de todas, os raios- γ (figura 1 e tabela 1) (Dowsett, Kenny & Johnston, 2006). Deste modo, as técnicas de imagem médica podem recorrer à utilização de radiação ionizante ou de radiação não ionizante (tabela 1). Na realidade, as maiores fontes de exposição à radiação causadas pelo Homem são o uso de raios-X e de radionuclídeos em medicina. Ao longo do desenvolvimento da evolução da imagiologia médica irei fazer uma breve referência ao tipo de radiação utilizada em cada técnica e às suas características mais importantes.

Quando Wilhelm Conrad Röntgen descobriu os raios-X em 1895, a sua potencialidade para o diagnóstico médico foi imediatamente reconhecida (Bradley, 2008). O equipamento que produz os raios-X é denominado tubo de raios-X. Esta radiação é gerada quando eletrões de alta energia atingem um alvo composto por metal. A energia cinética dos eletrões é transformada em energia eletromagnética – parte dessa energia está na região de raios-X do espectro (figura 1) (Cember & Johnson, 2009). As radiografias, denominadas frequentemente como raios-X, são uma imagem sombreada criada quando uma emissão de raios é absorvida por uma parte do corpo. Obtém-se uma

imagem planar do corpo. Com o avanço tecnológico, as imagens radiográficas tornaram-se um método de imagem muito poderoso na obtenção de informação anatômica (Kane, 2009). Contudo, com vista a responder às expectativas dos médicos e à obtenção de uma informação mais precisa e completa do corpo humano, surgiu a necessidade de se explorarem novas técnicas.

O conceito da tomografia computadorizada surgiu anteriormente, mas só em 1972 ocorreu a primeira referência a uma aplicação prática da técnica que, apesar de ser uma técnica com fundamentos de raios-X, permite obter imagens com melhor resolução. Esta técnica veio possibilitar o aperfeiçoamento das radiografias dado que permite uma visualização em corte transversal do corpo humano que, até agora não era possível visualizar (Kane, 2009). Das várias aplicações que a CT pode ter, destacam-se o rastreio da osteoporose, deteção de tumores, obstrução coronária, entre outras.

A deteção de radiação e as próprias imagens através da câmara gama, inicialmente imagens planares, surgiram muito antes das técnicas de imagem usadas atualmente em medicina nuclear. Em 1948 obteve-se a primeira imagem médica recorrendo à medicina nuclear. As técnicas de medicina nuclear dependem da localização, diluição, fluxo e das propriedades biomédicas/bioquímicas dos marcadores radioativos (Seibert, 1995). Estes compostos radioativos emitem raios gama, contrariamente às técnicas descritas anteriormente. São combinados com outros compostos e administrados ao paciente de acordo com a patologia. O raio gama é um fóton de alta energia e comprimento de onda curto, o seu poder de ionização é muito baixo e por isso consegue penetrar facilmente nos tecidos. Esta radiação quando emitida pelo Sol não atinge praticamente a superfície da Terra uma vez que os raios são absorvidos pela atmosfera. Para a emissão dos raios gama ocorrer, o núcleo deve estar em estado excitado após emitir partículas alfa ou beta (Cember & Johnson, 2009). As técnicas usadas em medicina nuclear são, como já foi referido, a SPECT e a PET. Na SPECT a câmara gama gira sobre o paciente em determinadas posições e o resultado são imagens completas bidimensionais obtidas em vários ângulos de projeção, a partir das quais é possível obter imagens tridimensionais (Kane, 2009). Na PET os raios gama detetados são resultantes da aniquilação dos pósitrons com os eletrões. Mais recentemente, a técnica de PET tem sido associada com a CT - denomina-se PET/CT. Esta combina assim a informação metabólica da PET com a alta resolução espacial da CT apresentando como vantagem a imagem complementar da anatomia e função do corpo ou permitindo o seu estudo patológico. O mesmo ocorre com a técnica de SPECT, na qual se combina com a CT – resulta em SPECT/CT. Nesta,

a alta resolução da técnica de medicina nuclear complementa a informação da estrutura do corpo facultada pela CT (Bradley, 2008). Estas técnicas têm sido usadas para estudar depressões clínicas, doença de Alzheimer, esquizofrenia, e muitas outras doenças mentais. Para além destas, é possível estudar a função do cérebro, por exemplo investigar quais as partes do cérebro envolvidas no processamento da visão ou mesmo na compreensão da fala, em pessoas sem patologias mentais (Kane, 2009).

Anteriormente à técnica de CT, os cientistas descobriram, em 1946, o fenómeno da ressonância magnética nuclear. A técnica de MRI, que utiliza pulsos de radiofrequência como fonte de radiação não ionizante, surgiu posteriormente, nos anos 70. Os pulsos de radiofrequência são a radiação com menor frequência e comprimento de onda maior, descrito na figura 1 e tabela 1. Como a MRI tem a capacidade de distinguir claramente entre os diferentes tipos de tecido cerebral, tornou-se uma ferramenta importante para a deteção de tumores cerebrais, para diagnosticar ataques cardíacos, e para revelar as mudanças no cérebro associadas à esclerose múltipla, epilepsia, demência senil e HIV (Kane, 2009). Tanto a CT como a MRI são técnicas tomográficas que revelam a anatomia do corpo humano em cortes transversais o que permite a visualização das várias camadas existentes e a obtenção de imagens bi e tridimensionais (Bradley, 2008). Por outro lado, as técnicas de MRI mais dinâmicas, como a ressonância magnética funcional (fMRI), permitem diminuir o tempo necessário dos scans de modo que são superiores em termos de rapidez comparativamente às técnicas de CT, SPECT e PET (Kane, 2009). A maioria das investigações desta técnica é realizada simultaneamente com o contraste BOLD (do inglês, Blood Oxygenation Level Dependent). A diferença significativa desta técnica é utilizar o fluxo sanguíneo como contraste devido às propriedades de oxigenação que o sangue apresenta. Por isso mesmo é possível estudar o funcionamento do cérebro durante as atividades cerebrais.

Os ultrassons foram usados clinicamente como método de diagnóstico pela primeira vez em 1950 muito antes de se utilizarem as técnicas de MRI, CT, SPECT e PET (Goldberg, Gramiak & Freimanis, 1993). Apesar da técnica de ultrassonografia ser comumente incluída na radiologia, esta técnica não utiliza qualquer tipo de radiação como fonte de imagens, sendo emitidas ondas de som que são utilizadas para diagnóstico e visualização (Filler, 2009). Quando as ondas de som passam pelos tecidos com diferentes densidades são refletidas, as imagens tomográficas são criadas e os tecidos são assim caracterizados (Bradley, 2008). A sua aplicação em cuidados pré-natais transformou-se rotina nos anos 90. Uma vez que não é prejudicial e não causa danos nos

fetos é a única imagem médica aplicada na obstetria. Para além desta aplicação ainda são realizadas ultrassons cardiovasculares para ver a estrutura do coração, exames de tumores na próstata, ovários, útero, entre outros (Kane, 2009). Porém, esta técnica não está descrita no trabalho uma vez que as restantes técnicas são mais inovadoras.

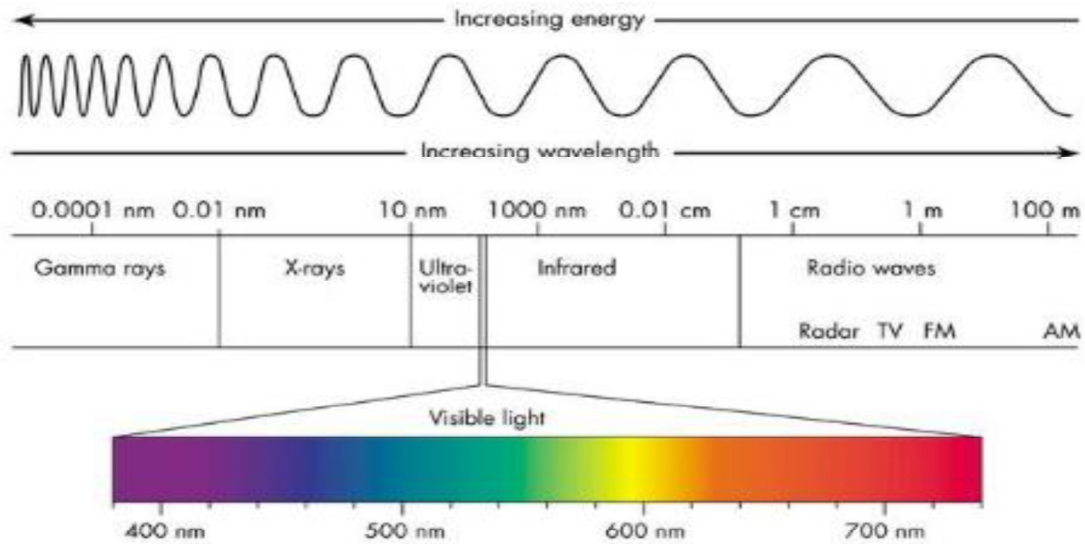


Figura 1 - Espectro Eletromagnético.

(<http://www.cyberphysics.co.uk/topics/light/emspect.htm>, em 3 de Outubro de 2016)

Tabela 1 - Principais diferenças entre radiação ionizante e não ionizante (Webster et al., 2012).

Radiação Ionizante						
<i>Tipo de Radiação</i>	<i>Fonte da Radiação</i>	<i>Comprimento de onda (m)</i>	<i>Frequência (Hz)</i>	<i>Energia (eV)</i>	<i>Aplicações</i>	<i>Perigos</i>
Raios-γ	Núcleos radioativos	10^{-12}	$<3 \times 10^9$	$> 10^5$	Radioterapia Diagnóstico com câmara gama	Cancro, Mutações no corpo
Raios-X	Tubos raios-X	10^{-10}	$3 \times 10^{17} - 3 \times 10^{19}$	$10^3 - 10^5$	Radiografias ósseas Tumores nos tecidos	Cancro, Mutações no corpo
Ultravioleta	Sol	10^{-8}	$7,5 \times 10^{14} - 3 \times 10^{17}$	$3 - 10^3$	Esterilização	Cancro de pele
Luz visível	Sol Estrelas	5×10^{-7}	$4,3 \times 10^{14} - 7,5 \times 10^{17}$	$2 - 3$		Retina
Infravermelhos	Sol	10^{-5}	$3 \times 10^{12} - 4,3 \times 10^{14}$	$0,01 - 2$	Analgesia	Queimaduras de pele e retina
Microondas		10^{-2}	$3 \times 10^{19} - 3 \times 10^{12}$	$10^{-5} - 0,01$	Transmitir energia a longa distância	
Radiofrequência	Transmissores de ondas rádio	10^3	$< 3 \times 10^{19}$	$< 10^{-5}$	MRI	
Radiação não ionizante						

2. Diagnóstico em Radiologia Convencional

2.1. Funcionamento da técnica

O sistema de diagnóstico que usa raios-X consiste num tubo de raios-X como fonte de radiação, um gerador de alta tensão para o funcionamento do tubo e um aparelho que permita gravar as informações para formar a imagem. Os tubos de raios-X são utilizados para aplicações médicas, diagnóstico e terapêutica. Na figura 2, observamos a composição do tubo de raios-X: o cátodo – fonte de elétrons; ânodo – como alvo metálico; e um cilindro de vidro sobre vácuo (Vogl, Reith & Rummeny, 2016). Os elétrons acelerados, provenientes do filamento aquecido, colidem com o alvo metálico, resultando na produção de radiação X.

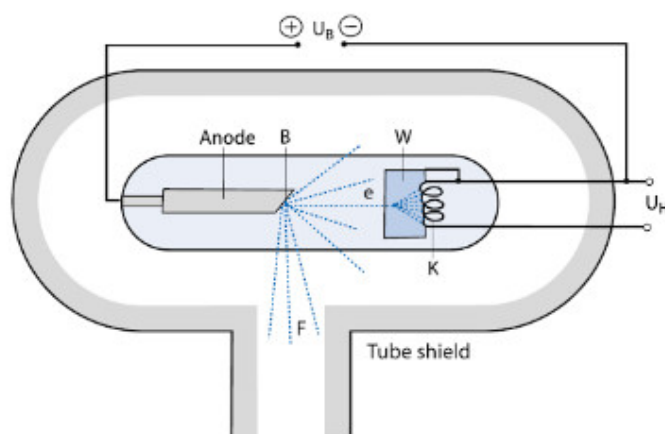


Figura 2 – Representação de um tubo de raios -X. (Vogl, Reith & Rummeny, 2016)

A radiografia é uma técnica de diagnóstico em que se regista a permeabilidade dos tecidos aos raios-x. Quando um raio-X é originado, a radiação passa através do corpo do paciente e é detetada no filme fotográfico – radiografia. A radiação interage com os tecidos por mecanismos de excitação e ionização e é influenciada pela energia que esta transmite e pelo número atómico do material afetado pela radiação. Por exemplo, tecidos menos densos, como as fibras musculares, absorvem menos radiação, contrariamente a tecidos com densidade elevada, como o osso, que absorvem grandes quantidades de radiação. Deste modo, quando há uma fratura (representado na figura 3), a radiação passa por entre a quebra permitindo a diferença visual na imagem – materiais mais densos a branco e os restantes a negro (Shaw, S. M., 1997). A imagem é, portanto, uma projeção das propriedades atenuantes de todos os tecidos ao longo do percurso dos raios-X,

originando uma projeção bidimensional da distribuição tridimensional destes raios nos tecidos (Webster et al., 2012).



Figura 3 – Imagem de radiografia, na qual se observa uma fratura.
(<http://saude-info.info/fratura-impactada.html>, em 4 de Outubro, 2016)

A interação dos fótons dos raios-X com o detetor de fótons forma a imagem radiográfica. Os fótons que são emitidos no tubo de raios-X entram no paciente, onde podem ser dispersos, absorvidos ou transmitidos sem interação. Os fótons que são absorvidos pelo paciente são registados pelo recetor de imagem de forma a criar a imagem, mas os fótons dispersos, ou seja os fótons que não são absorvidos, criam um sinal de fundo que representa o contraste. Na maioria dos casos, os fótons dispersos podem ser removidos quando colocamos um dispositivo anti dispersão entre o paciente e o recetor de imagem. Este dispositivo rejeita grande parte da dispersão e transmite a maior parte da radiação primária. Por outro lado, é também possível construir uma projeção de imagem se se utilizar um campo de radiação menor. No entanto, mesmo com uma boa técnica de dispersão-rejeição, o contraste radiográfico pode não ser o suficiente para se conseguir visualizar as diferenças entre tecidos normais e anormais. Em algumas situações, o contraste pode ser melhorado através da introdução de agentes de contraste, descritos de seguida na CT (Webster et al., 2012).

3. Tomografia Computadorizada com transmissão de raios-X

Neste capítulo é abordada a tomografia computadorizada que, à semelhança da radiologia convencional, utiliza como fonte de radiação os raios-X. Com esta técnica, o médico pode examinar uma imagem nítida e detalhada revelando apenas um plano do corpo de cada vez, de modo que diferentes órgãos podem ser claramente distinguidos e a sua estrutura interna analisada. Como resultado, a CT oferece excelente visualização dos tecidos moles que seriam difíceis ou impossíveis de se ver através da radiografia comum. Estas vantagens permitem que as imagens contribuam para um melhor planeamento para a cirurgia, permitindo aos cirurgiões a visualização da região a ser operada, sem incisões. Por outro lado, como a TC mede diretamente a forma como as diferentes partes do corpo absorvem os raios-X, é uma parte essencial no planeamento de radioterapia. Além disso, estas imagens médicas podem ser utilizadas para medir a densidade dos tecidos do corpo – uma ferramenta importante que facilita o estudo de doenças como a osteoporose (Kane, 2009).

3.1. Funcionamento da técnica

Com o desenvolvimento da TC o uso de imagens de raios -X foi alargado, visto que proporcionam uma melhor imagem dos tecidos com densidades semelhantes. A resolução e a capacidade de ver pequenas diferenças no tecido é muito superior a outros métodos de raios-X. Similarmente à radiografia, e como já foi referido, uma imagem CT é criada quando os raios X passam através do tecido mas em múltiplas direções, a informação é transmitida a um computador que constrói uma imagem visual dos variados sinais obtidos a partir dos detetores de raios- x, como se observa na figura 4. A cada um dos registos realizados, as imagens passam pelo processamento de um computador, a fim de formar uma cadeia de fotografias com inúmeros detalhes e consequentemente possibilitar a obtenção de imagens bi e tridimensionais por reconstrução a partir de projeções exteriores. A imagem resultante é uma tomografia, uma imagem gerada eletronicamente de um plano ou de uma parte de órgão ou tecido, com a vantagem de se conseguir visualizar um plano específico sem interferência do tecido ao seu redor (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, 2013).

A principal vantagem da TC face à radiologia convencional é o facto de permitir o estudo por secções, a maior parte das vezes transversais do corpo humano vivo. Esta particularidade traduz-se numa melhoria sem precedentes em relação às capacidades da

radiografia convencional, pois permite a detecção ou o estudo de anomalias que não seria possível senão através de métodos mais invasivos.

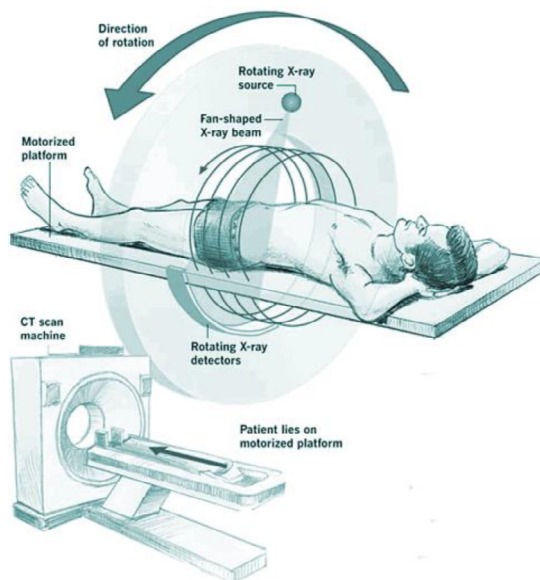


Figura 4 – Descrição do funcionamento da CT. (<https://www.quora.com/How-does-a-CT-scan-work-Does-it-mean-a-group-of-x-rays-What-is-the-use-of-a-CT-scan-Where-is-it-used>, em 4 de Outubro, 2016)

A sua utilização em situações de emergência é eficaz, visto que fornece informações de forma relativamente rápida, como por exemplo, o diagnóstico e a localização de derrames, lesões cerebrais, doenças cardíacas e lesões internas (figura 5).

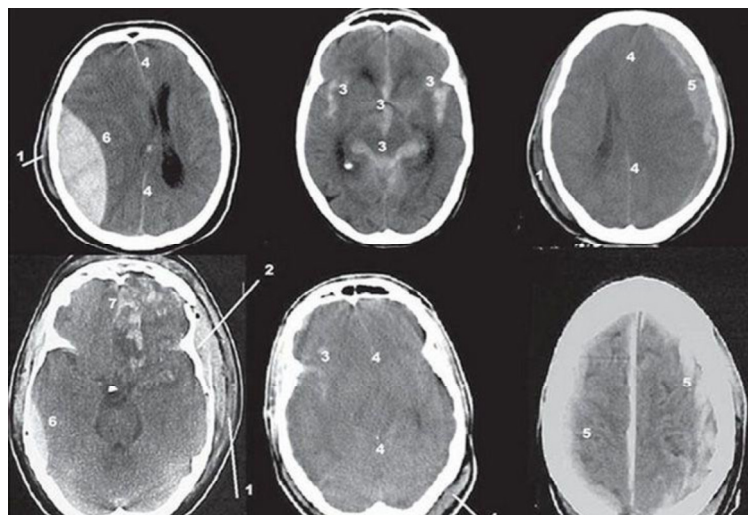


Figura 5 – Anatomia tomográfica do crânio.
(<http://radiologia.blog.br/diagnostico-por-imagem/tomografia-computadorizada-do-cranio-veja-as-principais-aplicacoes-do-exame>, em 4 de Outubro, 2016)

3.2. Aplicações

3.2.1. Avaliação da precisão do diagnóstico de CT de baixa dose comparativamente à radiografia abdominal, com níveis de dose de radiação semelhantes

No estudo apresentado de seguida comparou-se a precisão do diagnóstico aquando a utilização da radiografia abdominal e da tomografia computadorizada de baixa dose. Inicialmente, e dado que não existiam as técnicas de CT e ultrassons, a avaliação da dor era realizada através da radiografia abdominal. Esta é considerada uma modalidade de diagnóstico simples, barata e facilmente disponível. No entanto, apresenta capacidades limitativas, como por exemplo, a imagem não ter resolução nítida, demonstrando ser ineficaz na maioria dos diagnósticos. Contrariamente, a qualidade de imagem da CT é superior e, por isso, tem maior sensibilidade (Alshamari, Norrman, Geijer, Jansson & Geijer, 2015).

Os pacientes foram escolhidos com o critério de dor aguda abdominal não traumática com necessidade de tratamento ou intervenção médica para melhorar as condições de vida. A dose de radiação eficaz foi estudada em ambas as técnicas, não sendo utilizados quaisquer agentes de contraste (Alshamari, Norrman, Geijer, Jansson & Geijer, 2015).

Os resultados estão descritos na tabela 2. As conclusões obtidas demonstram a elevada capacidade que a CT de baixa dose tem em diagnosticar determinadas doenças, como obstrução parcial do intestino, diverticulose, pancreatite, entre outras.

Por exemplo, na figura 6, conseguimos observar algumas das doenças diagnosticadas quando se utiliza a CT. O diagnóstico observável está assinalado nas setas. Observam-se massas pretas em áreas distintas, indicativas de doença. A qualidade da imagem é muito superior à da radiografia abdominal e, por isso, crê-se que seja um dos motivos principais para o diagnóstico preciso desta.

Tabela 2 - Diagnósticos clínicos finais comparados com a técnica de CT de baixa dose e radiografia abdominal (Alshamari, Norrman, Geijer, Jansson & Geijer, 2015).

<i>Diagnóstico final</i>	<i>Número de observações positivas</i>	<i>Detetadas por CT de baixa dose</i>	<i>Detetadas por radiografia abdominal</i>
<i>Obstrução intestinal</i>	24	23	23
<i>Hérnia abdominal sem obstrução intestinal</i>	3	3	0
<i>Obstrução intestinal parcial</i>	24	19	15
<i>Gastroenterite</i>	6	3	0
<i>Colite</i>	3	1	1
<i>Diverticulose</i>	12	7	0
<i>Apendicite</i>	3	0	0
<i>Obstipação</i>	9	8	8
<i>Pancreatite</i>	6	3	0
<i>Hérnia</i>	3	0	0
<i>Retenção urinária e hidronefrose</i>	3	2	0
<i>Ascites</i>	3	2	1
<i>Hematoma abdominal derivado de fratura pélvica</i>	3	2	0
<i>Edema pulmonar com efusão pleural</i>	3	2	1
<i>Pneumonia</i>	3	3	3
<i>Pneumonia com suspeita de diverticulose</i>	3	3	0
<i>Total</i>	111	3	52

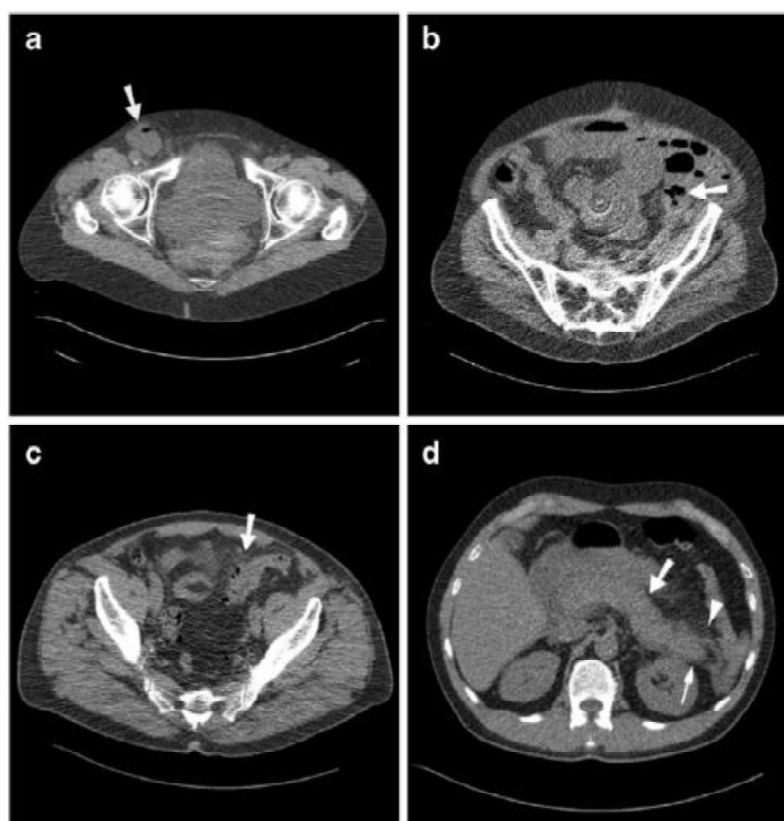


Figura 6 – Exemplos de CT de baixa dose com dor abdominal não-traumática aguda (Alshamari, Norrman, Geijer, Jansson & Geijer, 2015).

Outros estudos realizados no âmbito da dor abdominal aguda demonstram também que o diagnóstico tem uma maior potencialidade aquando a utilização da técnica de CT (Haller, Karlsson & Nyman, 2010; Nguven, Wong & Fatovich, 2012).

Concluindo, os resultados demonstram que uma CT de baixa dose, em níveis de dosagem semelhantes para a radiografia abdominal, podem fornecer melhor informação de diagnóstico e dar um valor acrescentado considerável. Os resultados demonstram ainda, estar de acordo com outros artigos mencionados anteriormente. Existiu uma diferença significativa entre CT de baixa dose e radiografia abdominal na deteção de necessidade de tratamento ou intervenção médica nos pacientes em estudo (Alshamari, Norrman, Geijer, Jansson & Geijer, 2015).

3.2.2. Análise do valor da CT no diagnóstico de pneumonia pediátrica e pneumonia causada por *mycoplasma*

A pneumonia é uma doença na qual ocorre infecção dos pulmões, pode ser causada por vírus, bactérias, fungos e parasitas. Representa a doença infecciosa que mais causa mortalidade e morbidade no mundo. A pneumonia provocada por *mycoplasma* (do

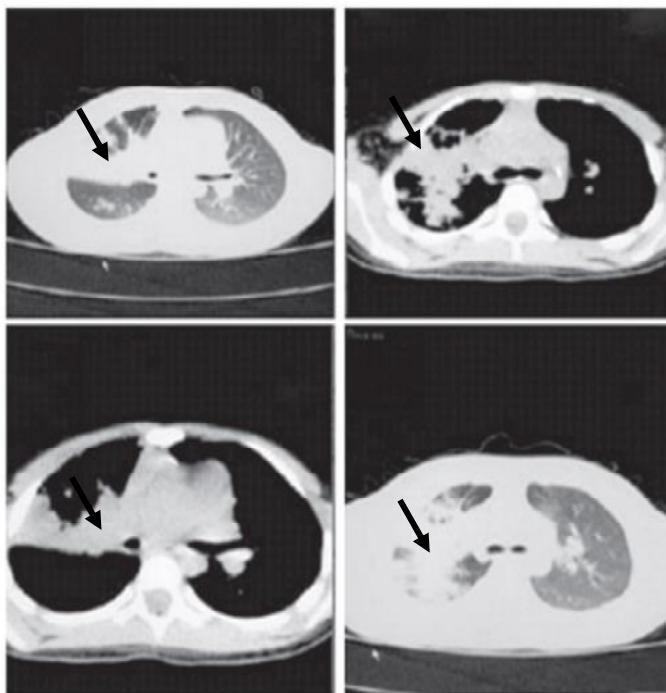


Figura 7 – Inflamação bilateral na criança (Gong, Zhang & Zhen, 2016).

inglês, MP – mycoplasma pneumoniae) é uma infecção atípica provocada pela bactéria *mycoplasma* que tem a capacidade de afetar variados órgãos.

A radiografia pulmonar parece ser uma opção ótima para diagnosticar a pneumonia, não sendo, no entanto, ideal para identificar a causa desta (Gu et al, 2014; (Cheng et al., 2014). A tomografia computadorizada pulmonar tem sido, ultimamente, utilizada para identificar e

diagnosticar precocemente ambas as doenças. O objetivo deste estudo foi avaliar o valor que a CT pulmonar tem no diagnóstico pediátrico da MP. Os critérios incluíam sintomas como tosse, febre, perda de apetite e expetoração, num período de 4-15 dias em crianças entre os 3 meses e os 12 anos (Gong, Zhang & Zhen, 2016).

Na figura 7 estão representadas imagens da CT pulmonar no estudo descrito. Foram detetadas inflamações bilaterais nos pulmões, indicativas de pneumonia, indicadas pelas setas.

Em conclusão, o diagnóstico da MP pediátrica deve ser realizado com base nas manifestações clínicas e ainda com o auxílio da CT pulmonar para se alcançar diagnósticos precoces e realizar tratamentos atempados.

3.3. Agentes de contraste em CT

Os agentes de contraste são utilizados quando não há contraste natural e, por isso, a sua função é alterar artificialmente a atenuação de raios -X localmente. Os meios de contraste podem ser divididos em contraste positivo - agentes de alta radiodensidade que absorvem mais radiação que os órgãos e tecidos adjacentes dos quais fazem parte o iodo e o bário, e contraste negativo - agentes de baixa densidade, como o ar, oxigênio e dióxido de carbono (Santos, Gaivão, Tavares & Ferreira, 2009).

Os meios de contraste podem ser utilizados para demonstrar anomalias estruturais ou adquirir informação funcional (Harvey, 2009). A sua escolha depende do local que se quer observar e há uma ampla gama de aplicações. Uma vez que podem ser introduzidos por via oral, via intravenosa ou via percutânea têm de ser não-tóxicos para o organismo assim como terem viscosidade adequada (Webster, 2012).

O uso clínico de agentes de contraste em CT é maioritariamente baseado em anéis de benzeno tri-iodados, representados na figura 8, ou em sulfato de bário em estrutura coloidal.

Os agentes de contraste que têm como base o iodo permitem uma melhor absorção e dispersão de raios-X nos órgãos e vasos sanguíneos. A estrutura química comum à maioria destes compostos é a molécula de benzeno, à qual se ligam vários átomos de iodo. Estes compostos são radiodensos, isto é, inibem a passagem da radiação eletromagnética e por isso surgem nas imagens de raios-X como uma estrutura branca. A radiodensidade depende da concentração de iodo na solução de contraste (número de átomos de iodo na molécula). A osmolaridade depende do número de partículas em solução, sobretudo como iões, que pode resultar em hiperosmolaridade. A elevada concentração osmótica pode resultar num aumento da viscosidade do sangue, dado que a forma dos eritrócitos é modificada. Por isso, o objetivo é atingir uma alta radiodensidade mas com a menor osmolaridade possível (Infarmed, s.d.). A utilização em exames radiológicos pode ser em angiografia, urografia intravenosa, tomografia computadorizada e técnicas de intervenção (Santos, Gaivão, Tavares & Ferreira, 2009). Os agentes de contraste podem ser classificados como iónicos e não iónicos com base na sua solubilidade em água. Tomando como exemplo, o diatrizoato é um monómero iónico com hiperosmolaridade (tabela 3). A melhoria da qualidade da imagem do tecido causado pelo contraste do sangue está diretamente relacionada com o teor de iodo no sangue.

Por outro lado, o iohexol é um monómero não iônico, com baixa osmolaridade. Tem importância no diagnóstico de problemas no cérebro, coração, vasos sanguíneos, entre outros.

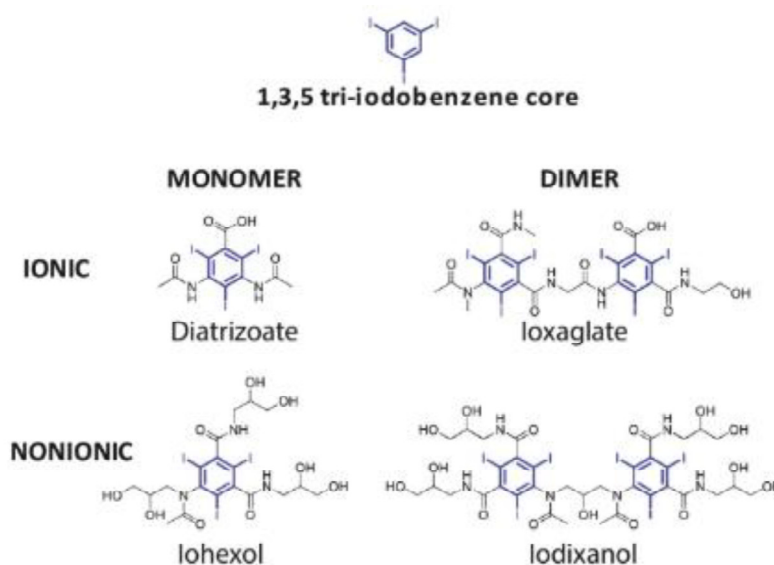


Figura 8 – Agentes de contraste Iodados (Kim et al., 2015).

Tabela 3 - Osmolaridade dos agentes de contraste iodados comparativamente ao plasma humano (Kim et al., 2015).

	DIATRIZOATO	IOHEXOL
OSMOLARIDADE	600-2100 mOsm/Kg	290-860 mOsm/Kg
OSMOLARIDADE DO PLASMA HUMANO	290 mOsm/Kg	290 mOsm/Kg
RESULTADO	Hiperosmolaridade	Hiposmolaridade

Um estudo comparativo entre o iohexol e o diatrizoato através da marcação fecal em uma colonoscopia por TC (do inglês CTC Computed Tomography Colonoscopy) demonstrou que o iohexol provoca o aparecimento de umas bolhas que dificultam o diagnóstico do cancro colorretal. No entanto, a nível de qualidade de imagem ambos demonstraram capacidades semelhantes.

Os agentes de contraste iodados são usualmente utilizados na marcação de fluidos fecais comparativamente aos agentes de bário, uma vez que se consegue obter uma marcação homogênea. O diatrizoato de meglumina (nome comercial Gastrografina) é um meio de contraste que possibilita a visualização de constrições, fendas, dilatação, corpos estranhos, tumores, entre outros (Infarmed, 2009). No entanto, o diatrizoato não é um agente de contraste ideal dado que apresenta ter um sabor desagradável e pode provocar náuseas, contrações abdominais, ou diarreia devido à sua elevada osmolaridade.

Contrariamente, o iohexol tem sabor mais favorável e causa menos problemas gastrointestinais. Por estas razões tem sido utilizado como um agente de contraste oral positivo na TC abdominal-pélvica, ao longo dos anos.

Na figura 9 observamos a formação de bolhas aquando da utilização do iohexol como agente de contraste. Estas bolhas são desvantajosas uma vez que dificultam a visualização e deteção de lesões que possam existir no paciente e consequentemente dificulta a interpretação dos resultados. Deste modo, apesar das características vantajosas que este composto tem, a sua evolução na CTC é inconsistente. Os estudos realizados com este composto, nesta técnica em específico são limitados, por isso é difícil perceber qual a causa da formação de bolhas.

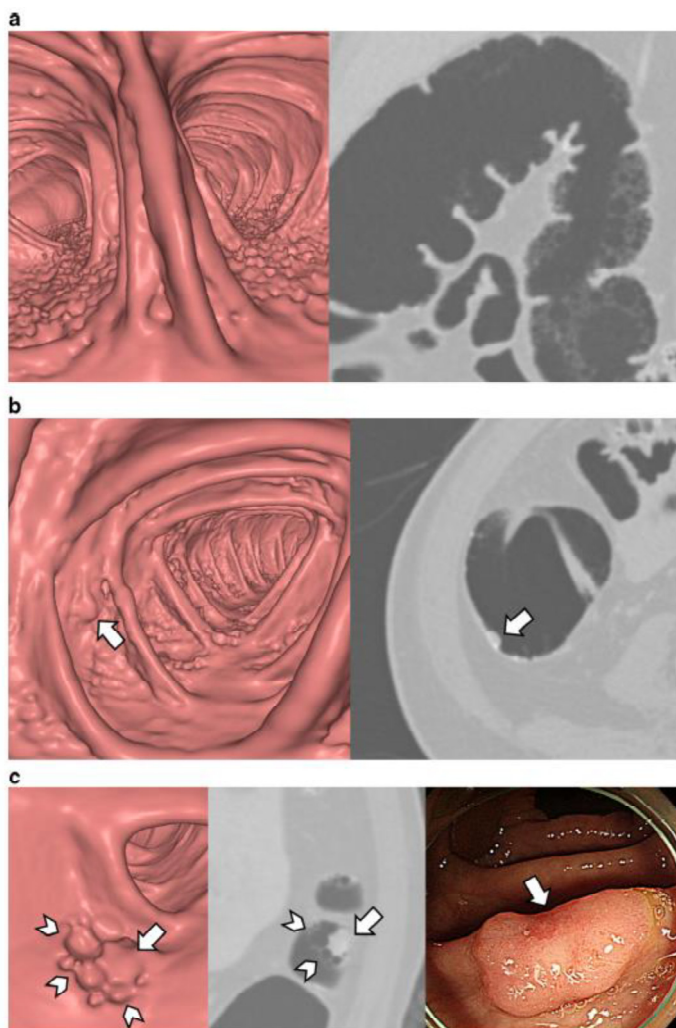


Figura 9 – Exemplos que demonstram a formação de bolhas na CTC (Kim et al., 2015).

Algumas teorias prendem-se com o facto de ser um composto altamente viscoso, comparativamente com outros agentes de contraste iodados. Por outro lado, a Gastrografina contém polissorbato-80, um emulsionante que influencia a formação de bolhas, o seu tamanho e estabilidade. Concluindo, o uso de diatrizoato como agente de contraste em colonografias por técnica de CT demonstra ser superior ao iohexol (Kim et al., 2015).

Por sua vez, os agentes de contraste de bário são utilizados primeiramente na delineação do lúmen intestinal. O composto em causa é especificamente o sulfato de bário que é uma nano ou micro partícula inerte. Deve ser cautelosamente utilizado quando há potencial perfuração do intestino, uma vez que a falta deste agente no exterior dos

intestinos pode agravar, em grande escala, ou provocar inflamação (Thomsen & Webb, 2014).

Em alguns aspetos o bário pode ser considerado um agente de contraste ideal como marcador de resíduos e fluidos fecais. Apresenta características vantajosas, nomeadamente produzir efeitos adversos mínimos, é bastante seguro e é relativamente agradável em termos de sabor. Um estudo de Taylor et al (2008) caracteriza precisamente os agentes de contraste de bário como eficazes na marcação de resíduos. O objetivo do estudo foi estabelecer um agente de contraste ótimo à base de bário com reduzido poder laxante e com regime de marcação de fluidos, com o intuito de ser melhor e mais aceitável para o paciente, e ainda para documentar a precisão diagnóstica.

A potencial vantagem que a colonografia por tomografia computadorizada tem é a capacidade de reduzir os poderes laxantes mantendo a precisão do diagnóstico. Desta forma é mais cómodo para os pacientes.

Imediatamente após a CTC e a colonoscopia tradicional foram realizados questionários que visam comparar as duas técnicas e as vantagens e desvantagens. Na tabela 4 estão representados os resultados do questionário realizado uma semana após a realização dos exames com o intuito de se estudar a tolerabilidade da preparação comparando as duas técnicas utilizadas. No global, os pacientes sentiram-se mais confortáveis após a ingestão do agente de contraste de bário, o que indica que é melhor tolerável e não apresenta tantos efeitos indesejados, como náuseas e vômitos, tonturas e desmaios, incontinência e distúrbios de sono (Taylor et al., 2008).

Tabela 4 - Questionário para avaliar as preferências dos pacientes, entre CTC e colonoscopia tradicional (Taylor et al., 2008).

	<i>Respostas</i>	<i>Número de pacientes (%)</i>
<i>O que é que achou de fazer a dieta pobre em fibras?</i>	Sem problema	46 (67%)
	Moderadamente inconveniente	20 (29%)
	Muito inconveniente	3 (4%)
<i>O que é que achou de beber o líquido com o marcador?</i>	Sem problema	57 (83%)
	Moderadamente inconveniente	11 (16%)
	Muito inconveniente	1 (1%)
<i>Como é que tolerou a preparação antes da CT?</i>	Bem	37 (53%)
	Praticamente bem	29 (42%)
	Mal	3 (4%)
<i>Como é que tolerou a preparação adicional antes da colonoscopia em comparação com a antes da CT?</i>	Sem problema	51 (74%)
	Mais desconfortável	12 (17%)
	Muito pior	6 (9%)
<i>O que é que achou da preparação antes da CTC comparando com a preparação total para a colonoscopia?</i>	Muito melhor	18 (26%)
	Melhor	24 (35%)
	Não melhor	26 (38%)

4. Imagem por Ressonância Magnética

4.1. Funcionamento da técnica

A MRI é uma técnica de imagiologia tomográfica capaz de produzir imagens de características internas físicas e químicas do corpo através da medição externa dos sinais de ressonância magnética. O paciente é sujeito a um campo magnético forte, através deste são projetados pulsos de radiofrequência, posteriormente à emissão dos pulsos, o paciente produz um sinal de radiofrequência, que é amplificado e analisado. Deste modo, a imagem do paciente é reconstruída (Pope, J., 1999).

A figura 10 representa esquematicamente os componentes do equipamento de MRI. O magnete é responsável por gerar o campo magnético; as bobinas de gradiente para manter o campo magnético o mais homogêneo possível; a bobina de radiofrequência (RF) para transmitir o sinal de radiofrequência, para a parte do corpo a ser estudada; uma bobina de detecção que deteta os sinais de radiofrequência; e um computador para reconstruir a imagem final a partir dos sinais de radiofrequência (Hesselink, 2012).

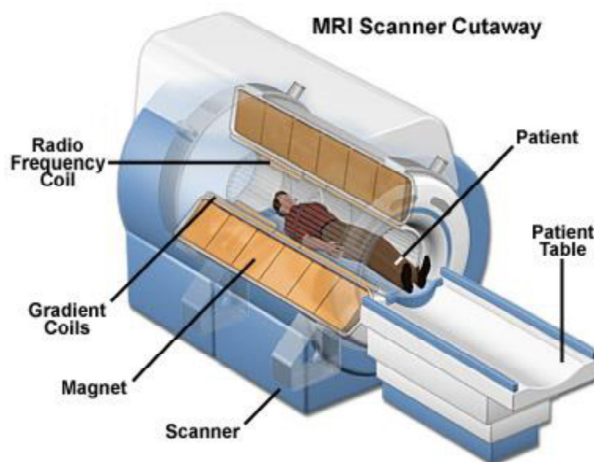


Figura 10 - Componentes da MRI scan
(<http://radiologiaxx.blogspot.pt/2014/02/ressonancia-magnetica.html>, em 28 de Outubro de 2016).

A intensidade do sinal da imagem por ressonância magnética é determinado por quatro parâmetros: a densidade do próton - corresponde à concentração de prótons no tecido sob a forma de água ou macromoléculas (proteínas, gordura, etc); o tempo de relaxamento T1 e T2 que define a forma como os prótons regressam ao seu estado de repouso após o pulso de radiofrequência inicial; e fluxo.

Assim, com o recurso a um scanner de MRI é possível obter conjuntos de dados ou imagens multidimensionais representativas da distribuição espacial de uma dada medida de quantidade física. É possível gerar imagens seccionadas de 2 dimensões (2D) com qualquer orientação, imagens volumétricas 3D e até imagens 4D das distribuições espaço-espectral ou espaço-temporal. Na figura 11, está representada uma imagem do cérebro, com as diferentes áreas visíveis.

Esta técnica é essencial na deteção de patologias que afetam diretamente o cérebro, monitorização e diagnóstico de tumores e problemas cardíacos, avaliação da integridade estrutural de diversos órgãos, análise dos vasos sanguíneos e ainda na verificação das estruturas das articulações e avaliação da extensão das patologias a nível muscular (Oliveira, A., Abreu, J., Sepúlveda, R., Conceição, V. & Barreto, A., 2008).



Figura 11 - MRI da cabeça
(<http://clinicav.hostmix7.com.br/tecnologia/20-tecnologia/385-ressonancia-magnetica>, 20 Outubro, 2016)

Algumas limitações desta técnica dizem respeito à incompatibilidade com implantes metálicos ou *pacemakers*; elevado custo, presença de artefactos causados por movimentos, uma vez que pode haver sobreposição de imagens da mesma estrutura obtidas em tempos diferentes e ainda dificuldade de identificação de metabólitos e de compreensão do significado de algumas anormalidades estruturais. Deste modo, integrar a MRI com outras técnicas de imagiologia é benéfico uma vez que se combinam imagens estruturais e funcionais (Oliveira et al., 2008).

4.2. Aplicações

4.2.1. Monitorização por MRI de um sistema de distribuição de fármacos intratumorais e previsão do efeito terapêutico com um lipossoma termosensível multifuncional

Os lipossomas termosensíveis têm como função concentrar o fármaco na circulação sanguínea minimizando a clearance renal e o metabolismo, absorção de fármacos noutros compartimentos, e libertar o fármaco rapidamente na vasculatura de um tumor aquecido (40-42 °C). A formulação termosensível é administrada durante um tratamento de hipertermia com libertação imediata do fármaco encapsulado dentro do tumor aquecido (Kong et al., 2000). O lipossoma lisolipídico sensível à temperatura (LTSL - lyso-lipid temperature sensitive liposome) contém três componentes: DPPC, MSPC e DSPE-PEG₂₀₀₀, e está atualmente a ser testado para carcinomas hepatocelulares e em cancro da mama recorrente. O DPPC é o composto em maior quantidade na formulação, causa permeabilidade e libertação do fármaco por volta dos 42 °C (devido à sua fase de transição a esta temperatura). O MSPC é um lisolípido que facilita a formação dos poros da membrana em nano-escala por volta da temperatura de transição, aumentando a proporção de fármaco libertado. O lípido PEG prolonga o tempo da circulação sanguínea dos lipossomas para aumentar a distribuição do fármaco (Ickenstein, Sandstrom, Mayer & Edwards, 2006).

A imagem por ressonância magnética apresenta ter características ideais para este estudo, uma vez que é habitualmente utilizada para diagnóstico de tumores, é relativamente não invasiva e pode ser usada repetidamente e de forma segura para monitorização.

No presente estudo, encapsulou-se a doxorubicina (DOX), um fármaco amplamente utilizado na quimioterapia do cancro, e MnSO₄ (Sulfato de Manganês) no lipossoma termosensível (LTSL), e ainda Mn²⁺, que proporciona contraste quando é libertado no tumor. Para além desta formulação de fármaco, foi também formulado a DOX com o Gd³⁺, como alternativa de agente de contraste (Tagami et al., 2011). Recentemente, foi desenvolvido uma nova formulação lipossomal termosensível (HaT: Hyperthermia activated cytoToxic).

Este estudo retrata o desenvolvimento do lipossoma HaT que co-encapsulou o Gd e a DOX, e o uso da MRI para quantificar a distribuição farmacológica e prever resultados terapêuticos. (Tagami, Ernsting & Li, 2011).

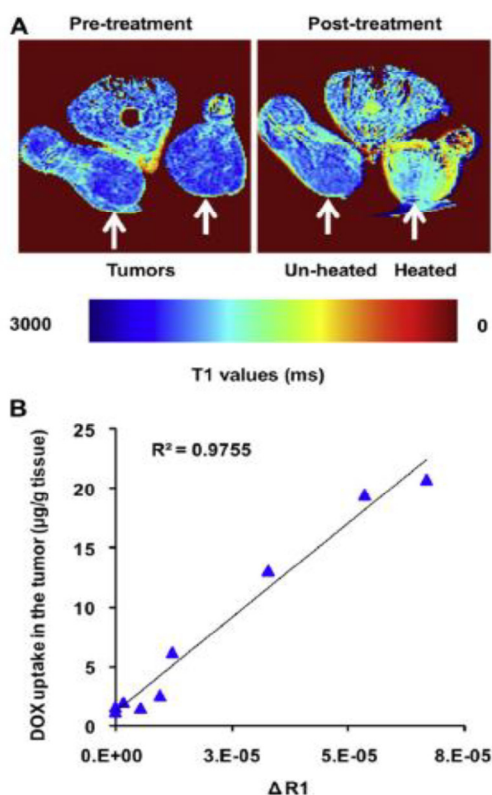


Figura 12 - Análise por MRI dos tumores após o tratamento com HaT-DOX-Gd com hipertermia localizada (Tagami et al., 2011).

Na figura 12 observamos os resultados da análise MRI após o tratamento do tumor com HaT-DOX-Gd, em situação de hipertermia localizada. Na parte A da figura observam-se as imagens antes (esquerda) e depois (direita) do tratamento. Apenas 1h após a administração do HaT-DOX-Gd verificou-se uma aceleração no tempo de relaxamento (representado a azul claro), indicativo da acumulação do lipossoma no tumor. A parte B representa a relação entre a absorção da DOX no tumor com o tempo de relaxamento (T1) dado pela MRI.

Este estudo revelou que a formulação HaT-DOX-Gd distribui efetivamente a doxorubicina no tumor com grande capacidade de penetração comparadas com outras partículas.

4.2.2. Lipossomas no diagnóstico e terapêutica do cancro do pulmão

O cancro do pulmão é uma das principais causas de morte por cancro em todo o mundo (Schiller et al., 2002). O cancro do pulmão de células não-pequenas (NSCLC - Non-small-cell lung cancer) é responsável por cerca de 80% das mortes de todos os casos de cancro do pulmão (Sandler et al, 2006). Uma das desvantagens que os sistemas convencionais de distribuição de fármacos apresentam é não conseguirem distribuir ou manter concentrações altas de fármacos no local dos tumores, o que se traduz em falta de eficácia no tratamento do tumor, assim como efeitos adversos nos tecidos que o rodeiam.

Os recentes avanços na quimioterapia e terapia localizada permitem novas opções de tratamento para esta doença. Por outro lado, como as células cancerígenas recorrem a diferentes mecanismos para resistir às terapêuticas do cancro, particularmente, na administração de um único agente, a eficácia dos fármacos anticancerígenos diminui. Desta forma, combinar regimes terapêuticos é benéfico. O paclitaxel (PTX do inglês

Paclitaxel) e a carboplatina (CBP – Carboplatin) são dois fármacos anticancerígenos bem conhecidos. Quando utilizados em conjunto, o tratamento de NSCLC em estado avançado é muito eficaz, todavia existem efeitos adversos graves como, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, náuseas e vômitos (Ndinguri, M. W., Solipuram, R., Gambrell, R.P., Aggarwal, S. & Hammer, R. P., 2009; Schiller et al., 2002).

Para minimizar os efeitos adversos ou os danos causados aos tecidos saudáveis quando se implementa uma terapêutica, os lipossomas, que têm uma porção hidrofílica e uma bicamada hidrofóbica, são veículos promissores para distribuir PTX, DDP (análogo da CBP) e CBP (Mai et al, 2009).

Os sistemas combinados para detecção e terapia entre MRI e o sistema de distribuição de fármacos ajudam a monitorizar a resposta clínica em tempo real nas quais se podem personalizar terapias (Tagami et al., 2011). Os agentes de contraste, como os quelatos de gadolínio, são distribuídos no corpo não especificamente e, para além disso, são rapidamente eliminados, o que constitui um aspeto positivo para este estudo. Os lipossomas que se combinam com agentes de contraste podem ajudar a ultrapassar obstáculos e a criar menos efeitos adversos, o que resulta na melhoria da MRI.

Neste estudo foi criado um novo sistema de distribuição de fármacos para o tratamento de NSCLC com os fármacos CBP e PTX. Os lipossomas multifuncionais marcaram as células cancerígenas e foram facilmente detetadas pela MRI (Ren et al., 2016).

De acordo com os resultados obtidos, a combinação dos fármacos CBP e PTX com o agente de diagnóstico gadodiamida (agente de contraste) foi desenvolvida de forma eficaz. Assim, foi possível realizar simultaneamente o diagnóstico e a terapêutica. Os testes de citotoxicidade realizados demonstraram um efeito sinérgico aquando a combinação. Na MRI, os lipossomas multifuncionais conseguiram marcar as células do NSCLC. Além disso, os lipossomas permitem uma MRI não-invasiva em tempo real, com grande poder de penetração nos tecidos. Deste modo, o crescimento do tumor pode ser inibido com fármacos marcados com lipossomas. Consequentemente, os efeitos do tratamento podem ser avaliados em tempo real, o que permite uma otimização das estratégias de terapêuticas e assim personalizá-las a cada situação. No geral, este sistema multifuncional constitui um grande avanço para novas possibilidades de diagnóstico e tratamento de doenças humanas (Ren et al., 2016).

4.3. Agentes de contraste em MRI

Os agentes de contraste da MRI contêm metais iônicos paramagnéticos ou superparamagnéticos que afetam as propriedades do sinal da MRI nos tecidos. São utilizados para aumentar o contraste, caracterizar lesões e avaliar anormalidades relacionadas com a perfusão. Podem ainda fornecer informação morfológica e funcional. Os agentes de contraste paramagnéticos são maioritariamente por gadolínio (Gd), que tem um momento magnético muito elevado e relativo tempo elétrico baixo. Outro exemplo é o manganésio (Mn) que tem propriedades semelhantes ao Gd mas que, contrariamente a este, ocorre naturalmente no corpo. É um dos metais iônicos menos tóxicos e é excretado pelo sistema hepatobiliar (Thomsen, Dawson & Tweedle, 2014).

Em todos os agentes paramagnéticos que são administrados via intravascular, o gadolínio forma um quelato com um ligando para minimizar a sua toxicidade. Como este é um metal pesado, na sua forma livre é muito tóxico e pode causar necrose do fígado e alterações hematológicas.

Estes podem ser caracterizados em duas categorias: (1) quelatos extracelulares não específicos e (2) agentes de elevado tempo de relaxamento com ligação específica agente/proteína ou agente/órgão. Os primeiros não se ligam a proteínas e são apenas excretados pelo rim, enquanto os de elevado tempo de relaxamento ligam-se às proteínas e são excretados tanto pelo rim como pela biliar (Thomsen et al., 2014).

4.4. Ressonância magnética funcional

4.4.1. Funcionamento da técnica

A fMRI é técnica de imagem que mede e localiza funções específicas do cérebro sem a aplicação de radiação. A utilização desta tecnologia permite detetar alterações localizadas no fluxo sanguíneo e na oxigenação sanguínea que ocorrem no cérebro como resposta à atividade neuronal. Nas últimas décadas esta técnica tem vindo a ser muito desenvolvida com o objetivo de mapear o cérebro humano e tem sido extensivamente utilizada para investigar funções cerebrais como a visão, linguagem motora e cognitiva (Buxton, 2009).

Com o aparecimento desta surgiu um método não invasivo apto para mapear funcionalmente as diversas áreas corticais. A técnica de BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent) utiliza o sangue como um agente de contraste intrínseco sendo dispensável a aplicação de agentes de contraste magnéticos ou de substâncias radioativas no paciente. Este método baseia-se nas variações das concentrações da oxihemoglobina e da desoxihemoglobina, que têm diferentes propriedades magnéticas, relativamente às áreas onde ocorre um aumento do fluxo sanguíneo resultante da atividade neuronal (Faro & Mohamed, 2006). Uma vez reforçada a atividade sináptica resultante da estimulação de neurónios conduz a um aumento local da energia e consumo de oxigénio nas áreas funcionais. Uma vez que o sinal BOLD é dependente de vários parâmetros anatómicos, fisiológicos, e de imagem, a sua interpretação em relação aos parâmetros fisiológicos é qualitativa ou semi-quantitativa (Logothetis, 2002).

Assim, a imagem neuronal funcional não só oferece uma variedade de novas opções para diagnósticos clínicos e de investigação, mas também abre um novo campo de diagnóstico da radiologia e neurorradiologia, alterando paradigmas de imagiologia estritamente morfológica para medição e visualização da função cerebral (Pope, J., 1999).

Na figura 13, está representado uma fMRI com sinal BOLD da frequência cardíaca num paciente em repouso.

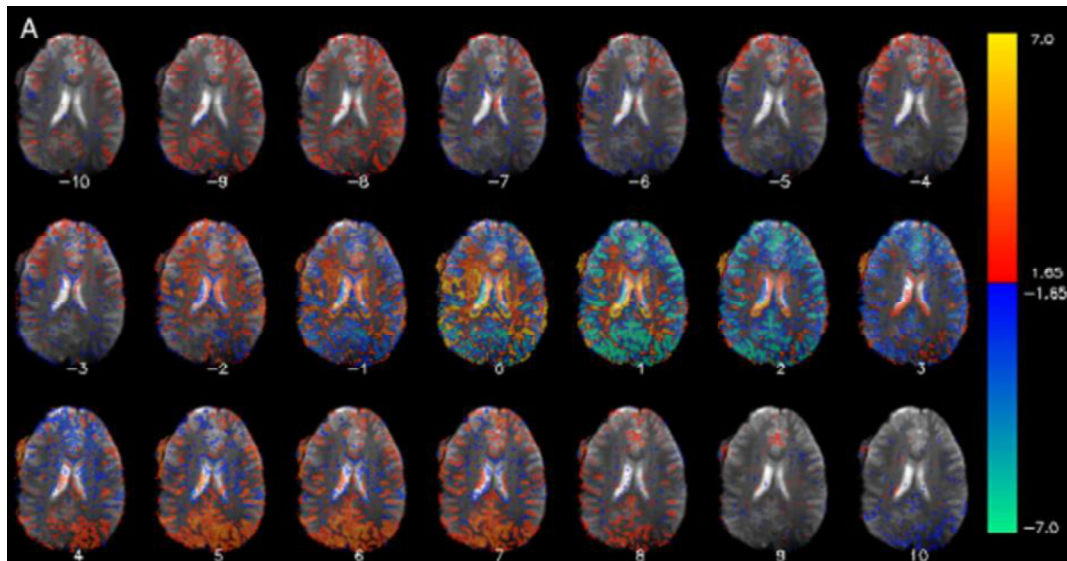


Figura 13 – Sinal BOLD de fMRI da frequência cardíaca em situação de repouso (Shmueli et al., 2007).

4.4.2 Aplicações

4.4.2.1. Utilidade da técnica fMRI BOLD em pré-operatório na epilepsia

São inúmeras as técnicas utilizadas para detetar o focus da epilepsia, nomeadamente as técnicas de eletroencefalografia, MRI, fMRI com técnicas de BOLD, SPECT e PET. Este estudo foca-se apenas na utilidade clínica da fMRI BOLD pré-cirúrgica em pacientes com epilepsia. A epilepsia é um distúrbio neurológico crónico causado por descargas elétricas excessivas e anormais. Pode ser classificada em parcial – originada numa área específica do cérebro, ou generalizada – as convulsões são geradas em ambos os hemisférios. Deste modo, a MRI é uma ferramenta excelente na deteção de anormalidades anatómicas e estruturais nos hemisférios. Na cirurgia da epilepsia a grande resolução de imagens tridimensionais da fMRI é fundamental na deteção do focus da epilepsia, mapear a lesão antes da cirurgia, e em pós-cirurgia acompanhar o tratamento para evitar complicações ou recidivas da doença. Identificar lesões epiléticas com base na técnica de fMRI pode ser um desafio, dado que as lesões podem surgir em diversos locais do cérebro (Ganesan & Ursekar, 2014). De seguida estão descritos alguns exemplos de lesões. Podem ser classificadas em categorias:

(1) Esclerose Hipocampal (do inglês HS Hippocampal Sclerosis) o qual afeta o hipocampo sendo a estrutura mais vulnerável e mais frequentemente afetada na epilepsia, demonstrada na figura 14.

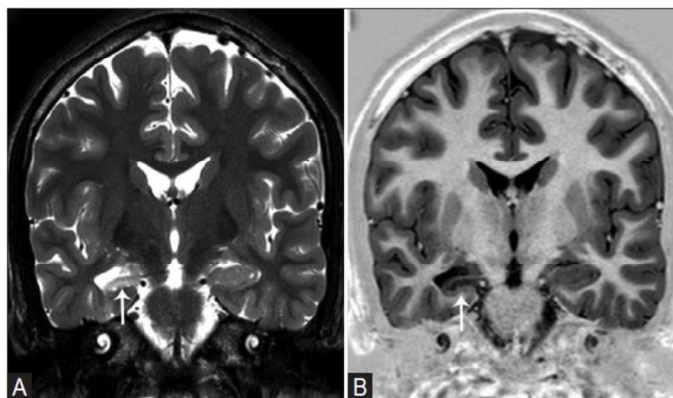


Figura 14 - Esclerose Hipocampal unilateral direita (Ganesan & Ursekar, 2014).

(2) Malformações do desenvolvimento cortical (do inglês malformations of cortical development – MCD) – uma das anormalidades mais conhecidas é a displasia cortical focal (do inglês FCD Focal Cortical Dysplasia), a qual envolve a estrutura laminar do córtex cerebral (figura 15).

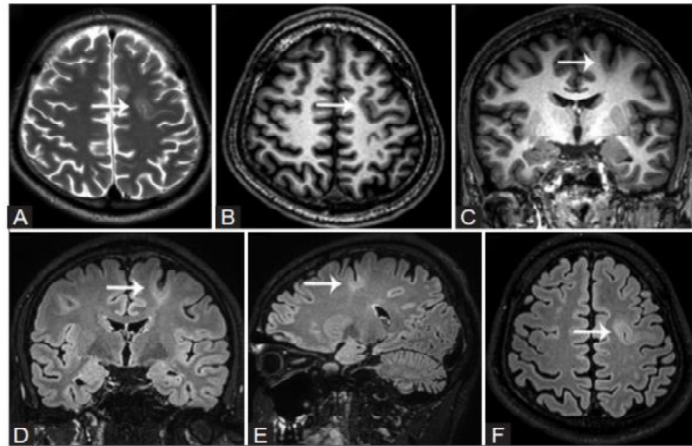


Figura 15 - Displasia cortical focal (Ganesan & Ursekar, 2014).

(3) Anormalidades vasculares nomeadamente cavernomas, que são espaços vasculares muito bem definidos sem a intervenção de tecido neuronal. Na figura 16 observamos um cavernoma no lóbulo parietal superior direito, nas imagens A, B, C, D, E e F, com diferentes imagens e contrastes. Na figura G, H, I, J, K e L, observamos as imagens quando realizadas tarefas como o mexer dos dedos. A cor de laranja visualizam-se as áreas do cérebro ativadas; as áreas responsáveis por este movimento dos dedos dos pés já são diferentes, neste caso é o lóbulo paracentral direito (representado a cor verde).

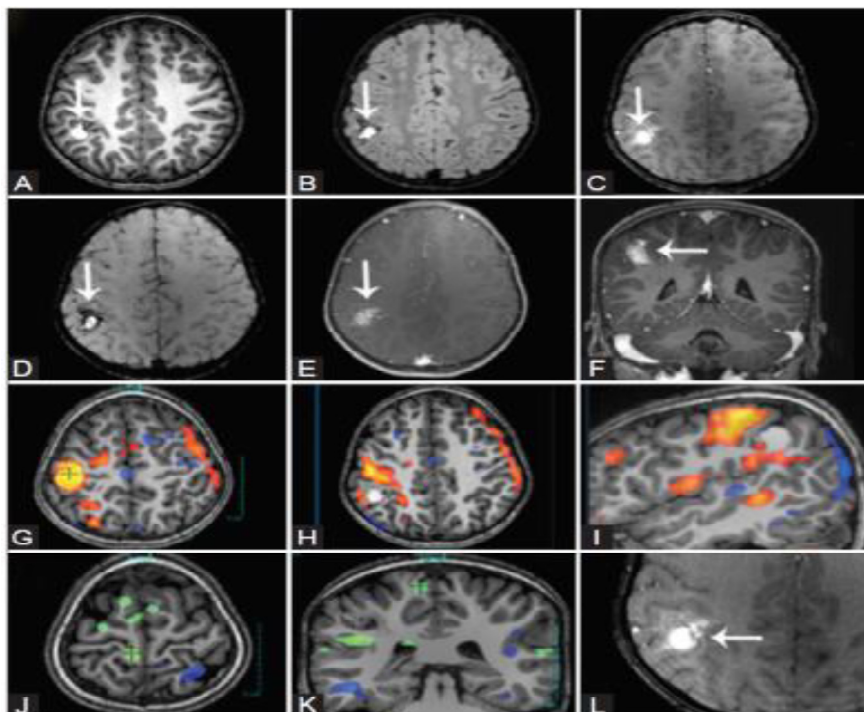


Figura 16 - Cavernomas no lóbulo parietal direito (Ganesan & Ursekar, 2014).

4.4.2.2. A fMRI é uma poderosa abordagem para explorar o mecanismo de ação de fármacos terapêuticos que atuam no Sistema Nervoso Central

Neste estudo é explorado o mecanismo de ação do acetaminofeno (habitualmente conhecido como paracetamol) como analgésico em diferentes áreas cerebrais recorrendo à técnica de fMRI. O estudo foi realizado em voluntários saudáveis, os quais foram submetidos a acetaminofeno ou a placebo. Com base em evidências anteriores sobre o envolvimento do córtex cingulado anterior (do inglês ACC), ínsula, córtex pré-frontal, tálamo e substância cinzenta periaquedutal (PAG), no efeito da redução da dor pelo analgésico acetaminofeno, foram definidas regiões de interesse para se comparar com a atividade neuronal nestas regiões, em ambos os grupos, após um estímulo térmico de dor (Pickering, G., Kastler, A., Macian, N., et al, 2015). As regiões de interesse foram PAG, ACC, insula, córtex pré-frontal e tálamo (Zhou, 2015).

Comparado com o placebo, o acetaminofeno reduz significativamente a dor em resposta ao estímulo causado, o que foi visível em sinais de BOLD. O resultado sugere que o acetaminofeno tem um efeito inibitório no trato espinotalâmico (via sensorial que origina a medula óssea). Recentemente, foram variados os estudos publicados relacionados com o estudo de mecanismos de ação de fármacos que atuam no SNC (Wager et al., 2013).

A técnica de fMRI é capaz de caracterizar os efeitos de fármacos que atuam no SNC associados a condições e patologias como dor, esquizofrenia, epilepsia, depressão, doença de Alzheimer, alcoolismo e obesidade (Duff, E. P., Vennart, W., Wise, R. G., et al, 2015). Por outro lado, inúmeros estudos de fMRI com analgésicos demonstraram que as respostas a diferentes intensidades de dor são medidas em estruturas do SNC. Alguns dos analgésicos estudados foram a morfina, alfentanilo, metadona, naproxeno, lidocaína, aspirina, entre outros (Upadhyay, Anderson, Schwarz, et al., 2011; Oertel, Preibisch, Wallenhorst et al., 2008).

4.4.4.3. fMRI farmacológica: Uma nova ferramenta para o desenvolvimento de fármacos em humanos

A imagem de ressonância magnética farmacológica ou phMRI é uma combinação entre administração de fármacos com a análise através de MRI. Neste estudo foram aplicadas técnicas de fMRI com recurso a agentes de contraste endógenos, que são aplicados para estudar os efeitos farmacológicos. Os fármacos podem produzir um ou mais efeitos que influenciam a imagem de contraste BOLD fMRI no cérebro, descritos de seguida:

- (1) Alterações globais nos parâmetros como o fluxo sanguíneo cerebral, volume sanguíneo cerebral e oxigenação do sangue decorrente de alterações fisiológicas como frequência cardíaca, pressão arterial e taxa de respiração.
- (2) Alterações locais no fluxo sanguíneo cerebral ou no volume sanguíneo resultante diretamente do local de ligação do fármaco.
- (3) Alterações locais no fluxo sanguíneo ou volume sanguíneo resultantes da modificação da atividade neuronal.

A necessidade de isolar alterações locais resultantes de administração de fármacos, particularmente na atividade neuronal, conduz a duas abordagens distintas para os estudos farmacológicos de fMRI. A primeira é administrar placebo e de seguida o fármaco e a resposta entre os dois é avaliada. A segunda consiste em delinear áreas específicas do cérebro para uma tarefa motora, sensorial e cognitiva, com administração do fármaco e placebo. Esta abordagem é mais específica, uma vez que revela os efeitos do fármaco em estudo nas áreas do cérebro responsáveis pela função da tarefa desempenhada (Tracey & Wise, 2001).

Na figura 17 está representada a curva de ativação da dose-resposta da phMRI, com a administração de remifentanil, um analgésico sintético do grupo dos opiáceos de ação muito curta. É de notar a redução significativa da dor devido ao aumento da dose do analgésico. As respostas das alterações comportamentais são também visualizadas.

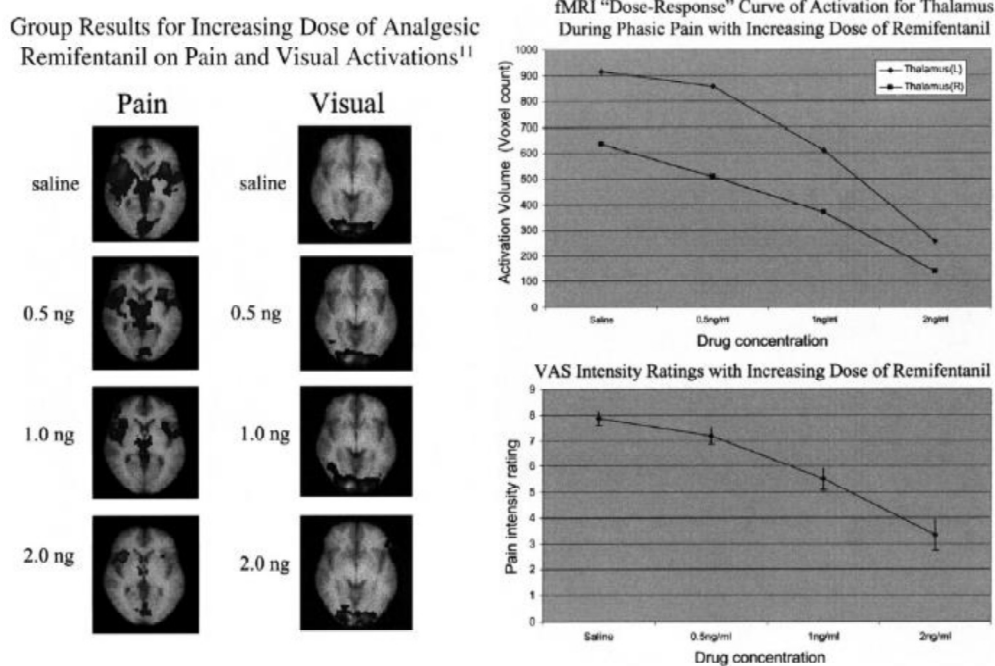


Figura 17 - Curva de ativação da dose-resposta na pHMRI (Tracey, I. & Wise, R. G. , 2001).

Este estudo demonstra a utilidade da pHMRI para o desenvolvimento de fármacos e a técnica oferece informação objetiva que é claramente dependente da dose de fármaco administrado.

Um estudo de Kalin et al (1997) examinou a resposta emocional em pacientes saudáveis e com depressão, e ainda os efeitos do tratamento com o antidepressivo venlafaxina. Este estudo demonstrou benefícios em combinar a técnica de fMRI com fármacos para se explorar as ações clínicas nos pacientes.

O futuro da pHMRI é promissor e a sua implicação e aplicação em doenças, desenvolvimento de fármacos e neurociência pode ainda evoluir.

5. Imagens de radioisótopos: SPECT e PET

Após o desenvolvimento dos métodos de imagem com raios-X, CT e a técnica de imagem por ressonância magnética, que nos proporcionam maioritariamente uma avaliação anatómica do organismo, irei centrar-me na imagiologia da função fisiológica e metabólica que utiliza a radiação emitida pelos isótopos radioativos no interior do corpo humano.

A medicina nuclear é uma especialidade médica utilizada para diagnosticar e tratar doenças de uma forma relativamente segura e indolor (Saha, 2004). Esta especialidade médica aplica pequenas fontes de radiação ligadas a moléculas específicas denominadas radiofármacos, que têm emissão radioativa e têm a capacidade de localizar órgãos específicos e células recetoras para fornecer a informação sobre o processo da doença, baseado essencialmente na função celular. As emissões do radiofármaco são captadas por detetores externos como a câmara gama e a câmara PET, que cria a imagem a partir da radiação detetada (Sharp, Gemmel & Murray, 2005). Uma vez que os radiofármacos são administrados em pequenas quantidades, não alteram os processos fisiológicos e, consequentemente, permitem um estudo funcional sem interferência nas funções dos órgãos.

A medicina nuclear desenvolve as valências de diagnóstico e terapêutica. A valência de diagnóstico compreende a imagem em câmara gama, marcações celulares, Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e outras técnicas. As técnicas de imagem tomográficas aplicadas nesta especialidade são, como já foi referido, a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e a Tomografia de Emissão de Positrão (PET) (Wernick & Aarsvold, 2004). A PET e a SPECT distinguem-se maioritariamente pelo tipo de radioisótopo incorporado no marcador que resultará num modo de deteção do decaimento radioativo do radioisótopo diferente para cada técnica e possibilita diferentes aplicações para cada caso. Os estudos SPECT usam radiofármacos marcados com um emissor de fóton único que é um radioisótopo que emite um fóton gama por cada decaimento radioativo (Sharp, Gemmel & Murray, 2005). Por sua vez, a PET requer a marcação com um isótopo que seja emissor de positrão. Neste caso, ocorre emissão de um positrão que percorre uma distância curta até se anular com um eletrão, com emissão de dois fótons gama. Esta diferença entre o número de fótons emitidos por ambas as técnicas determina o tipo de técnica necessária para detetar e localizar cada evento (Wernick & Aarsvold, 2004).

Os equipamentos utilizados na SPECT para produção de radioisótopos podem ser ciclotrões ou geradores. Quando são utilizados geradores a técnica considera-se mais económica comparativamente à PET. Uma vez que os ciclotrões são equipamentos muito dispendiosos, a PET, usualmente, é considerada como dispendiosa. Os marcadores utilizados na SPECT têm tempo de semi-vida de cerca 6h, o que permite maior tempo de imagem. Por outro lado, na técnica de PET os marcadores têm tempo de semi-vida muito curto, aproximadamente 76 segundos, o que os torna muito pouco disponíveis no mercado, porque a sua produção tem que ser realizada próxima do equipamento de PET. Ambas as técnicas têm vantagens e desvantagens, incluindo diferentes doses de radiação, variações na qualidade da imagem, uso simples, acesso aos radiofármacos e custo (Fornell, 2008).

Ainda neste âmbito, hoje em dia, as técnicas de medicina nuclear têm vindo a ser conjugadas com a técnica da CT. A conjugação das técnicas, em particular SPECT/CT e PET-CT tem como principal vantagem conciliar a informação anatómica com a elevada resolução espacial proporcionada pela tomografia computadorizada e a informação funcional dada pelas técnicas de medicina nuclear. São muitos os estudos que têm sido realizados neste sentido, sendo uma mais-valia para o estudo de doenças e também na monitorização de fármacos num seguimento terapêutico.

No decorrer deste capítulo irei abordar primeiramente algumas noções de radioatividade, produção de radioisótopos e radiofármacos, para melhor compreensão do leitor. Posteriormente, irei descrever o funcionamento das técnicas utilizadas e algumas aplicações farmacológicas.

5.1. Noções de Radioatividade

A radioatividade é um fenómeno natural ou artificial pelo qual algumas substâncias ou elementos químicos são capazes de emitir radiações como, por exemplo, partículas alfa, partículas beta ou radiação gama. A radioatividade é uma forma de energia nuclear e existe devido à instabilidade de alguns núcleos atômicos, como o urânio e o radónio (Singh, 2011).

Um nuclídeo é uma espécie caracterizada pelo seu número atômico (Z) – número de prótons no núcleo de um átomo, e número de massa (A) – número de prótons e neutrões (N) no núcleo de um átomo - cuja estabilidade é determinada pela relação entre o número de prótons e neutrões. Os elementos mais estáveis têm número de neutrões próximo do número de prótons - elementos de número atômico até 20 ($N = Z$). Acima do número atômico 20, o número de neutrões aumenta ($N > Z$) até se atingir um rácio N/Z de aproximadamente 1,5 para os elementos mais pesados. Este aumento do número de neutrões é necessário para a estabilidade do núcleo uma vez que, quanto maior o número de prótons, maior a repulsão entre si (Lilley, 2001). Sempre que um núcleo é instável (radioisótopo ou radionuclídeo), transforma-se espontaneamente noutro mais estável emitindo partículas (α , β^- , β^+) e/ou radiação eletromagnética (raios γ).

O tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) é definido como o tempo necessário para reduzir a metade a atividade inicial de um radionuclídeo, sendo independente das condições físico-químicas e característico de cada radionuclídeo.

Apesar das radiações β e γ terem poder penetrante maior do que as partículas α , estas são as que originam menores danos biológicos. Estes danos biológicos potencializam-se com a ionização em meios aquosos (como é o caso do corpo humano), que pode originar a quebra das moléculas de água e a formação de radicais livres, que podem danificar o material biológico (Oliveira, Santos, Ferreira, Coelho & Veiga, 2006).

5.1.1. Decaimento Radioativo

Nos decaimentos radioativos que envolvem a emissão de partículas alfa e beta, um nuclídeo instável, nuclídeo-pai, é transformado num nuclídeo estável, nuclídeo-filho. Se este ainda for radioativo, o processo continua numa cadeia de decaimentos até que se atinja um produto estável. A maioria dos núcleos radioativos naturais ou artificiais são α ou β ativos ou mesmo ambos e, por vezes, emissores de radiação γ (Saha, 2004).

Os radionuclídeos podem decair por qualquer um dos seguintes processos: fissão espontânea, decaimento α , decaimento β^- , decaimento β^+ , captura eletrônica, e transição isomérica. O decaimento radioativo, por emissão de partículas ou por captura de elétrons pode ser seguido de transição isomérica (Saha, 2004). Em todos os processos de decaimento, a energia, massa e carga dos radionuclídeos devem ser conservados. Os radioisótopos utilizados em terapia tem decaimento α ou β^- . De seguida, irei descrever sucintamente cada um dos processos de decaimento.

No decaimento alfa (α) a partícula α é composta por um núcleo de Hélio (^4He), que tem dois prótons e dois neutrões. Ocorre normalmente para núcleos pesados, tais como o radônio e o urânio. Uma transição pode ser seguida por emissão β^- ou por emissão de raios- γ ou por ambas (Pisco, 2009).

No decaimento beta (β) o núcleo decai espontaneamente por emissão de um elétron mais um antineutrino (partícula sem carga) ou antieletrão (partícula equivalente ao elétron, mas com carga positiva) mais um neutrino. No decaimento β^- ocorre a emissão de um elétron mais um antineutrino. Enquanto no decaimento β^+ ocorre a emissão de um positrão com um neutrino (Dendy & Heaton, 1999).

Na tabela que se segue estão descritas as diferenças entre as partículas α , β e γ , no poder de ionização, riscos para o ser humano, velocidade e poder de penetração.

Tabela 5 - Diferenciação entre partículas alfa, beta e gama (Kane, 2009).

<i>Partículas</i>	<i>Alfa (α)</i>	<i>Beta (β)</i>	<i>Gama (γ)</i>
<i>Poder de ionização</i>	Alto	Médio (possui carga elétrica menor)	Baixo (não possuem carga)
<i>Riscos para o ser humano</i>	Pequenos (detidos pela camada de células mortas na pele)	Médio (podem penetrar até 2cm e ionizar moléculas que geram radicais livres)	Alto (conseguem atravessar o corpo humano)
<i>Velocidade</i>	5% da velocidade da luz	95% da velocidade da luz	Igual à velocidade da luz
<i>Poder de penetração</i>	Pequeno	Médio (Maior penetrações que a particular alfa)	Alto (raios gama são mais penetrantes que os raios-X)

5.2. Produção de Radioisótopos

A radioatividade é uma característica dos núclídeos mais pesados, contudo esta pode também ser induzida em núclídeos leves, fornecendo-lhes o excesso de energia necessário. Pode ser realizado quando se expõe os núclídeos a feixes de neutrões em reatores nucleares ou a feixes de partículas carregadas como prótons ou partículas alfa em ciclotrões (Oliveira et al., 2006). Os radionúclídeos usados em medicina nuclear para diagnóstico e terapêutica são produzidos artificialmente em reatores ou aceleradores de partículas (ciclotrões). A tabela 6 resume os métodos de produção dos radionúclídeos mais utilizados.

Os reatores nucleares recorrem à fissão do urânio. Para poderem ser utilizados num reator nuclear, os núclídeos têm de ter características específicas. Substâncias que sejam explosivas, voláteis, não podem ser irradiadas em reatores nucleares. Para além disso, quanto maior o seu grau de pureza, maior a atividade específica do radioisótopo formado. Normalmente, os radionúclídeos que decaem por emissão de partículas β^- são produzidos em reator. Alguns dos isótopos produzidos em reatores nucleares são o Iodo-131, o Fósforo-32 e o Crómio-51.

Os ciclotrões são utilizados para acelerar partículas carregadas até níveis de energia elevados sendo provocadas colisões com alvos específicos. Usualmente os radionúclídeos que decaem por captura eletrónica, vários dos radioisótopos usados em SPECT, ou emissão de partículas β^+ são produzidos em ciclotrões, como é o caso dos radioisótopos utilizados em PET.

Os geradores de radionúclídeos permitem obter um radionúclídeo de $t_{1/2}$ curto a partir de um radionúclídeo de $t_{1/2}$ longo. Deste modo ocorre a separação química de núclídeos-filho radioativos de tempo de meia vida curta dos seus núclídeos-pai, como se verifica com alguns radioisótopos usados na técnica de SPECT (Kowalsky & Falen, 2004).

Existem diferenças entre os reatores nucleares e os ciclotrões. Os reatores são máquinas de grande complexidade que exigem vigilância contínua e sistemas de segurança e emergência infalíveis, para além de originarem resíduos nucleares que perduram por grandes períodos de tempo. Dado que funcionam a eletricidade, os resíduos produzidos pelos ciclotrões são cerca de 10% dos produzidos nos reatores, sendo significativamente mais inofensivos e passíveis de armazenar em áreas autorizadas a resíduos de baixa radioatividade (Oliveira et al., 2006).

Tabela 6 – Métodos de produção e/ou obtenção de radionuclídeos (Oliveira et al., 2006).

Fonte	Radionuclídeo
Reator	^{131}I
	^{32}P
	^{67}Cu
	^{99}Mo
Ciclotrão	^{123}I
	^{18}F
	^{11}C
	^{67}Ga
Gerador	$^{99\text{m}}\text{Tc}$
	^{68}Ga

5.3. Radiofármacos

Um radiofármaco pode ser definido como uma substância química que contém átomos radioativos na sua estrutura para ser administrado no ser humano, com o intuito de diagnosticar, monitorizar ou tratar doenças (Kowalsky & Falen, 2004). Em medicina nuclear cerca de 95% dos radiofármacos são usados no diagnóstico enquanto os restantes são para tratamento terapêutico (Saha, 2004).

Os radiofármacos são formulados em diversas formas químicas e físicas para atingirem partes específicas do corpo e, deste modo, fornecerem informações sobre o comportamento dos sistemas biológicos através da deteção externa das radiações emitidas, no caso das aplicações diagnósticas, ou permitirem o tratamento através da interação das radiações com o organismo doente, no caso das aplicações terapêuticas. O padrão de distribuição da radiação num órgão ao longo do tempo permite uma avaliação da morfologia e da função do respetivo sistema.

Um radiofármaco é composto por um radionuclídeo e um fármaco. Quando se compõe um radiofármaco, primeiramente escolhe-se o fármaco, com base na ação deste na função fisiológica do órgão, e, posteriormente, escolhe-se o radionuclídeo que vai ser marcado no fármaco. Na escolha de um radiofármaco é importante estabelecer características como encontrar-se facilmente disponível, ter tempo de semi-vida relativamente curto, a emissão de partículas, o decaimento dos átomos radioativos e a relação da atividade alvo-não alvo. Assim sendo, o radiofármaco deve ser facilmente produzido, não dispendioso e encontrar-se disponível em Medicina Nuclear para se maximizar o seu uso de forma a não ser desvantajoso. Por exemplo, quando a produção de radionuclídeos é realizada por métodos dispendiosos, como ciclotrões, o seu custo aumenta, constituindo tal uma das grandes desvantagens destes. Por outro lado, uma vez que um radiofármaco é eliminado por excreção urinária ou fecal, transpiração ou outros mecanismos, e a sua eliminação é proporcional ao decaimento do radionuclídeo, é importante ter uma semi-vida curta a qual não deve ser maior do que o tempo necessário para completar o estudo do diagnóstico. No que diz respeito à emissão de partículas, como foi referido anteriormente, as partículas α danificam mais os tecidos do que os raios γ e, por isso, o seu uso no diagnóstico deve ser cauteloso. No entanto, a emissão das partículas é vantajosa na terapêutica, visto que a sua radiação danifica as células anormais, isto é, as células prejudiciais ao organismo humano. As partículas β apesar de serem pouco mais penetrantes que as partículas α , não acarretam riscos. No caso do diagnóstico na SPECT,

independentemente do método de decaimento, o radionuclídeo deve emitir radiação gama com energia entre 30 e 300 keV. Quando a energia é inferior a 30 keV os raios gama são absorvidos e não são detetados pelos colimadores, enquanto com energia superior a 300 keV a colimação que ocorre não é eficaz. Ainda no que diz respeito ao estudo de diagnóstico, é desejável que o radiofármaco se concentre no órgão alvo em estudo, visto que a atividade das áreas não-alvo pode ‘esconder’ detalhes importantes do órgão alvo e comprometer o diagnóstico (Saha, 2004). Por sua vez, os fótons na PET são detetados em energias superiores, 511 keV (Kowalsky & Falen, 2004).

Concluindo, um radiofármaco ideal é o que apresenta todas as características acima descritas para proporcionar a máxima eficácia no diagnóstico de doenças e uma dose mínima de radiação para o paciente. Contudo, é difícil para um radiofármaco ter todos estes critérios e por isso tenta-se escolher o mais completo.

5.3.1. Radiofármacos para Diagnóstico

A escolha de um radionuclídeo para se desenvolver um radiofármaco tanto para a aplicação em diagnóstico ou terapia em medicina nuclear depende principalmente das suas características físicas, nomeadamente o tipo de emissão nuclear, tempo de semi-vida e energia das partículas e /ou radiação eletromagnética emitida (Oliveira et al.,2006). Na tabela 7 estão descritos os principais radionuclídeos utilizados para o diagnóstico com a SPECT e a PET.

Tabela 7 – Radionuclídeos para diagnóstico (Oliveira et al.,2006).

<i>Radionuclídeo</i>	<i>Tempo de semi-vida</i>	<i>Modo de decaimento</i>	<i>Energia raios γ (keV)</i>	<i>Abundância da emissão γ (%)</i>
^{99m}Tc	6 h	T I	140	89
^{131}I	193 h	β ; γ	364	81
^{123}I	13 h	CE	159	83
^{67}Ga	78 h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
^{111}In	67 h	CE	171, 245	90, 94
^{201}Tl	73 h	CE	135, 167	3, 20
^{11}C	20.4 min	β	511	99,8
^{13}N	10 min	β	511	100
^{15}O	2.07 dias	β	511	99,9
^{18}F	110 h	β	511	96,9
^{134}I	4.2 dias	β	511	25
^{64}Cu	13 h	β	511	38

Nota: TI – Transição Isomérica; CE – Captura Eletrónica.

O tecnécio é um elemento artificial obtido através do decaimento do Molibdénio (Mo). Através dum gerador foram obtidas espécies radioativas do Mo ($t_{1/2}$ 65h) que decaíram por emissão β em isótopos de $t_{1/2}$ curto (6h) com novas propriedades, denominado posteriormente como ^{99m}Tc (emissor de radiação γ por transição isomérica). Os fármacos de ^{99m}Tc (muitos usados em SPECT) são específicos de órgãos e delineiam o fluxo de sangue nos pulmões (embolismo), coração (isquemia), e cérebro (defeitos na perfusão); avaliam o estado funcional da tiroide, fígado, rins e o sistema hepatobiliar; e ainda detetam o crescimento de tumores e metástases em estruturas ósseas e especificamente na expressão da somatostatina nos tumores (Zolle, 2007).

5.3.2. Riscos para a saúde

Devido à natureza radioativa dos radiofármacos existem requisitos específicos para a utilização segura e eficaz destes agentes. São necessários procedimentos para proteger os pacientes da exposição à radiação, assim como das pessoas que os manuseiam, e ao público em geral para se evitar e controlar o desperdício ambiental radioativo. O material radioativo usado em seres humanos requer que os profissionais de saúde sejam devidamente treinados e com experiência no manuseio de tais materiais assim como o licenciamento nesta área, como está descrito no Manual de Boas Práticas de Medicina Nuclear.

Segundo as Boas Práticas de Medicina Nuclear, são necessários requisitos específicos para as Unidades de Medicina Nuclear, no que diz respeito a diversos fatores: instalações, a sua localização e como estão distribuídas; recursos humanos, médicos, físicos, técnicos de medicina nuclear, pessoal de enfermagem, administrativo e auxiliar; equipamento, critérios de aceitabilidade, controlo de qualidade, segurança mecânica, equipamentos destinados à proteção radiológica, equipamento de reanimação; procedimentos de radiofarmácia; segurança e proteção radiológica; e qualidade (Saha, 2004).

5.4. SPECT

5.4.1. Funcionamento da técnica

A SPECT é uma técnica tomográfica que combina efeitos da medicina nuclear e efeitos da formação de imagem semelhantes aos da tomografia computadorizada na criação de uma imagem. Nesta é administrado um radiofármaco emissor de radiação gama, que é detetada na câmara gama para a formação de imagens. A SPECT implica a aquisição de vistas planares do paciente a partir de diferentes direções, utilizando uma câmara que roda em torno do paciente, permitindo um número elevado de projeções que possibilitam a criação de uma só imagem em três dimensões (figura 19).

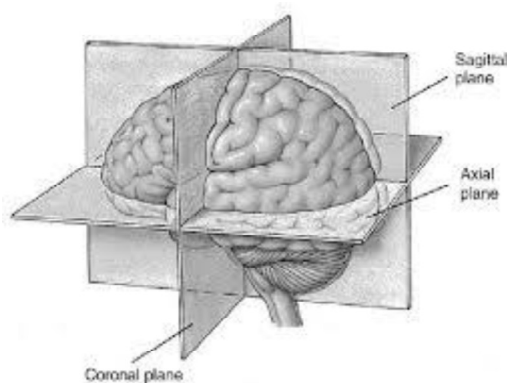


Figura 18 - Planos ortogonais: axial, sagital e coronal
(https://www.dcc.fc.up.pt/~mcoimbra/lectures/PSI_1011/PSI_2008_Trabalho_Tractografia.pdf).

Convencionalmente as imagens SPECT são vistas em três planos ortogonais: axial, sagital e coronal, como descrito na figura 18. Normalmente, as imagens axiais são diretamente obtidas a partir dos dados SPECT enquanto os restantes planos são obtidos a partir de um conjunto de cortes axiais (Sharp et al., 2005). Os radioisótopos mais usados, emissores de radiação γ , são ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{111}In e ^{201}Tl (Uhl, Fricker, Haberkorn & Mier, 2014).

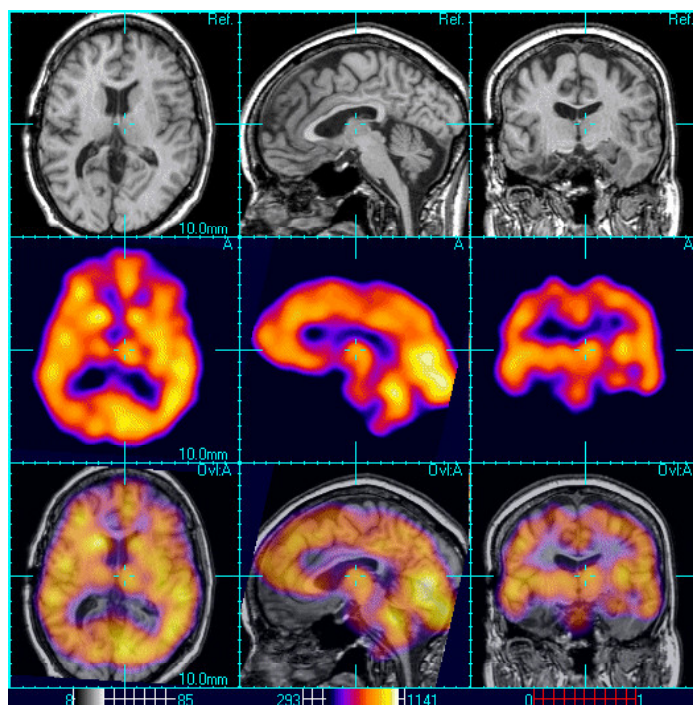


Figura 19 - Imagem por SPECT (<https://meditronics.wordpress.com/spect/>, 25 de Outubro).

5.4.2. A câmara gama

O paciente é injetado com um marcador radioativo que se acumula nos tecidos cuja necessidade de energia é elevada, como os tecidos tumorais. Deste modo, os raios gama são emitidos em todas as direções e detetados pela câmara gama. Há quatro componentes principais numa câmara gama: o colimador, o cintilador, os fotomultiplicadores e o computador, como demonstrado na figura 20.

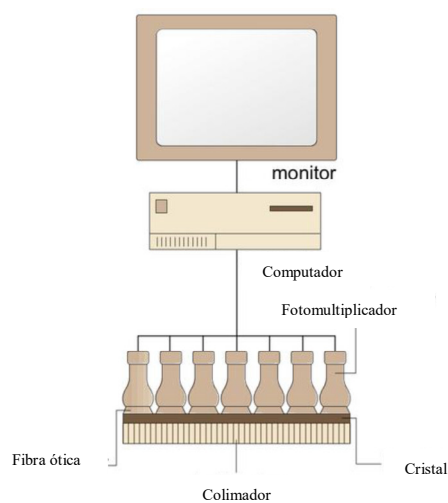


Figura 20 - Câmara gama: componentes principais (<http://www.frankswebpace.org.uk/ScienceAndMaths/physics/physicsGCE/D1-5.htm>, 24 de Outubro, 2016).

O colimador é composto por tubos de chumbo paralelos hexagonais em forma de mosaico. Este permite apenas a passagem, através das paredes de chumbo, de raios paralelos para o cristal cintilador, uma vez que absorve os raios não paralelos devido à sua estrutura em mosaico. Os fótons gama, cuja energia é absorvida no material que compõe o cintilador, libertam um eletrão que atravessa este cristal. Estes eletrões vão libertar a sua energia sob a forma de um fóton, pois os átomos do cintilador ficam em estado excitado, fenómeno designado por cintilação. Posto isto, de um fóton gama obtêm-se muitos fótons visíveis. Estes fótons produzem pequenas quantidades de luz, atingem os fotomultiplicadores, especificamente o fotocátodo, e libertam alguns eletrões do cátodo que são acelerados em direção à carga positiva do dínodo mais próximo (representado na figura 21). Deste modo conseguem atravessar o fotocátodo aumentando os potenciais positivos que dão origem a múltiplos eletrões e originam um sinal elétrico amplificado, pois o dínodo por cada electro que recebe emite muitos mais eletrões, posteriormente processado pelo computador. A imagem é exibida no monitor e sabemos quais os tecidos afetados e a localização exata destes.

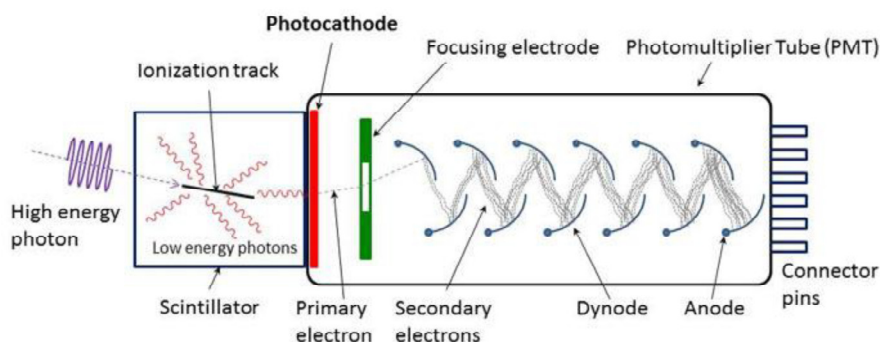


Figura 21 - Funcionamento do fotomultiplicador (https://mitxela.com/projects/photomultiplier_tubes, 24 de Outubro, 2016).

5.4.3. Aplicações

5.4.3.1. Avaliação da clorgilina iodada como um radiofármaco da SPECT para a MAO-A no cérebro

A monoamina oxidase (MAO) é uma enzima e divide-se em dois tipos: MAO-A e MAO-B, consoante a seletividade do inibidor e substrato. Ambas as formas são importantes na regulação dos neurotransmissores e, as variações da atividade funcional desta estão associadas a doenças como Parkinson, depressão e outras perturbações psiquiátricas. Para se estudar diretamente o mapeamento não invasivo e estudos funcionais da atividade da MAO no cérebro, os inibidores marcados com ^{11}C , pargilina, clorgilina, selegilina e outros compostos relacionados com a MAO têm vindo a ser investigados como possíveis ligandos positivos na técnica de PET. A clorgilina e a selegilina são inibidores seletivos da MAO-A e MAO-B, respetivamente. Apesar das vantagens associadas à técnica de PET, o uso de ciclotrões é limitado, e por isso a sua investigação é também limitada. No entanto, a radioatividade do complexo ^{11}C -clorgilina permite uma ligação não específica muito elevada. Como consequência, os investigadores exploraram alternativas da clorgilina para estudos funcionais da MAO - ^{123}I com inibidores da MAO radioiodados – utilizando então derivados iodados da clorgilina. O objetivo deste estudo foi estudar como derivados iodados da clorgilina contribuem para se tornarem radiofármacos da MAO-A (Hirata *et al.*, 1995).

No estudo em questão, foram administradas clorgilina e selegilina em ratos uma hora antes da administração de ^{125}I -iodoclorgilina. Posteriormente, procedeu-se à realização de análises do cérebro e sangue dos ratos, e ainda foi realizada uma autoradiografia. Os resultados foram bastante satisfatórios para a clorgilina na medida em que demonstrou ser altamente permeável na barreira do cérebro, com um índice de captação no cérebro de cerca 89,5%.

5.5. PET

5.5.1. Funcionamento da técnica

A PET utiliza as propriedades particulares dos emissores de positrões (partículas β^+) que são injetadas ao paciente na forma de radiofármacos, para se ligarem especificamente às células cuja atividade se pretende estudar. Os emissores de positrões têm a característica particular de produzir dois fótons gama por aniquilação, quando o positrão colide com o elétron, como demonstrado na figura 22. Têm ainda as propriedades de serem emitidos em direções opostas um ao outro e com a mesma energia de 511 keV, independentemente do isótopo utilizado (Sharp et al., 2005). Na radiação beta o elétron pode ser ejetado ou pode emitir um positrão. O positrão é idêntico ao elétron diferenciando-se deste pela carga elétrica positiva que apresenta. Como foi referido anteriormente, esta técnica, à semelhança da SPECT, pode levar à criação de imagens em três dimensões do corpo. A molécula transportadora de fármaco consegue interagir ou ligar-se a proteínas específicas ou açúcares no corpo sendo escolhida consoante o tecido ou órgão a ser estudado.

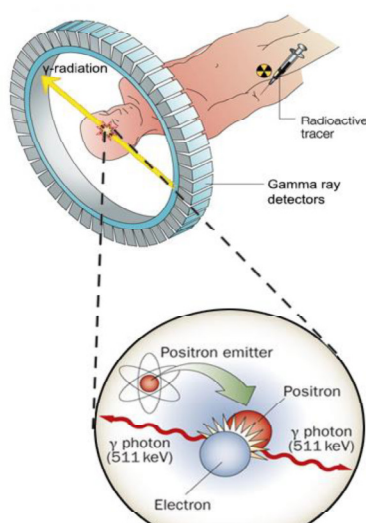


Figura 22 - Funcionamento da PET
(<http://www.lifeextension.com/magazine/2012/7/value-of-pet/page-02?p=1>, 5 de Outubro).

Os radionuclídeos mais utilizados na PET são o ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N e o ^{15}O (Rembielak, Green, Saleem & Price, 2015). Na tabela 8, estão descritos alguns dos radiofármacos aprovados pela FDA (do inglês Food, Drugs and Administration) e as respetivas indicações clínicas (Vallabhajosula, Solnes & Vallabhajosula, 2011).

Tabela 8 - Radiofármacos de PET aprovados pela FDA (Vallabhajosula, Solnes & Vallabhajosula, 2011).

<i>Aprovação de uso clínico pela FDA</i>		
<i>Radiofármaco</i>	<i>Ano</i>	<i>Indicação</i>
^{82}Rb -gerador	1992	Perfusão do miocárdio
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	1994	Foco de epilepsia
$[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$	2000	Imagem óssea
$[^{18}\text{F}]\text{FDG}$	2000	Foco de epilepsia no cérebro
	2005	Metabolismo da glucose no miocárdio
	2005	AD e FTD
$[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$	2000	Perfusão do miocárdio
^{18}F -AV-45FDG	2011	Imagem de A β

De acordo com estudos realizados, o ^{18}F é considerado o radioisótopo ideal para esta técnica devido às suas propriedades químicas e físicas. Este composto é administrado ao paciente através do açúcar fluorodesoxiglucose (FDG) - formando o complexo ^{18}F -FDG - dadas as semelhanças com a glucose, sendo, por isso, tratado pelo organismo similarmente. Por exemplo, se existir uma suspeita de cancro, ou se se estiver a monitorizar o crescimento de um tumor, utiliza-se o FDG uma vez que este é absorvido pelos tecidos. Como os tecidos tumorais normalmente utilizam elevada quantidade de glucose, porque são metabolicamente muito ativos e requerem mais glucose para fazer face ao seu metabolismo, a porção de FDG que se acumula nos tecidos é indicativa de tumor cancerígeno (Rembielak et al, 2015). A radiação emitida pelos marcadores é mínima não apresentando perigo para o paciente. Os raios gama são detetados diretamente pela câmara PET e utilizam esta informação para criar uma imagem da distribuição do FDG no corpo, localizando os tecidos tumorais.

Outras aplicações da PET incluem estudar o fluxo sanguíneo e o consumo de oxigénio em diferentes partes do cérebro - por exemplo, nos acidentes vasculares cerebrais (AVC) e na demência (figura 23) (Di Carli & Lipton, 2007). Para além destas, o seguimento de neurotransmissores químicos, como a dopamina na doença de Parkinson, outras aplicações em cardiologia (como sejam os estudos metabólicos), em tumores recorrentes, e numa vasta variedade de cancros são alvos de estudo com a utilização desta técnica (Zimmermann, 2006).

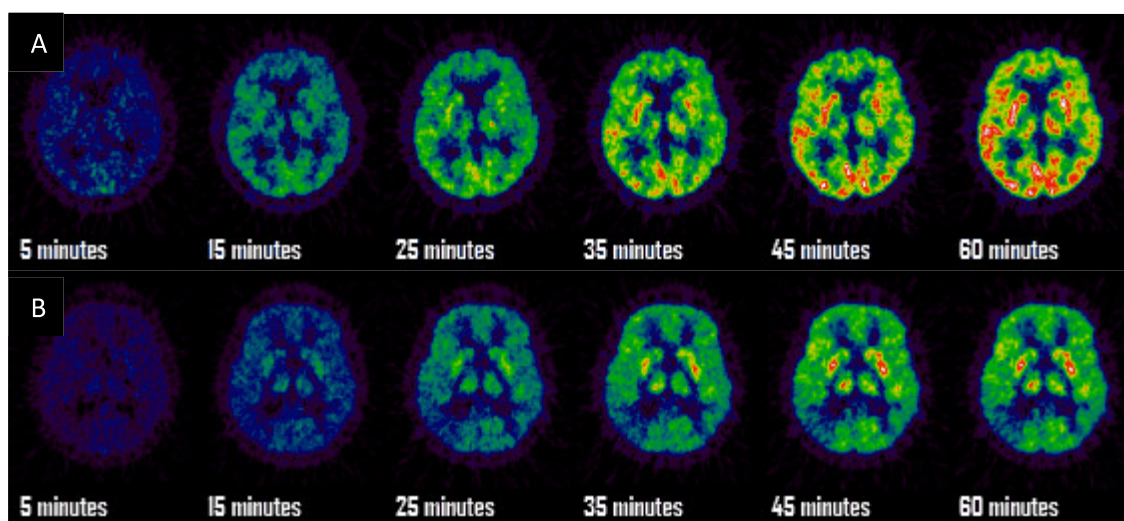


Figura 23 - Imagem de PET de um paciente saudável (A) comparando com paciente com doença de Alzheimer (B) (<http://insidestory.iop.org/pet.html>, 12 de Outubro, 2016).

Os radiofármacos da PET podem ser classificados com base na sua capacidade de gerar uma imagem bioquímica específica ou com base no mecanismo único de localizar um órgão/tecido específico (Biersack & Freeman, 2007). Na tabela 9 estão descritos alguns exemplos dos processos bioquímicos que são possíveis estudar dependendo do radiofármaco e o respetivo mecanismo de ação / localização.

Tabela 9 – Mecanismo de ação ou localização de radiofármacos da PET (Biersack & Freeman, 2007).

<i>Processo Bioquímico</i>	<i>Radiomarcador</i>	<i>Mecanismo de ação ou localização</i>
<i>Fluxo sanguíneo/Perfusão</i>	$^{15}\text{O} - \text{H}_2\text{O}$	Difunde livremente através das membranas
	$^{13}\text{N} - \text{Amoníaco}$	Difusão passiva e conversão para glutamina
<i>Metabolismo</i>	$^{18}\text{F} - \text{FDG}$	Difusão facilitada através de transportadores da glicose
<i>Síntese de DNA</i>	$^{11}\text{C} - \text{Timidina}$	Substrato para timidina quinase na síntese de DNA
<i>Síntese de proteínas e transporte de aminoácidos</i>	$^{11}\text{C} - \text{L- Metionina}$	Transporte para as células

5.5.2. Aplicações

5.5.2.1. Diagnóstico da Doença de Alzheimer com recurso a radiofármacos da PET

A doença de Alzheimer é caracterizada pela presença de placas β -amiloides ($A\beta$) extracelulares e novos neurofibrilares no córtex cerebral (Drzezga, 2008). Mathis et al and Klunk et al desenvolveram um radiofármaco PET marcado com ^{11}C , conhecido como composto de Pittsburgh ou PiB (Pittsburgh compound B). O $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ dispõe de elevada afinidade para as $A\beta$ agregadas e tem as condições necessárias para imagiologia por PET. Para além deste, foram ainda desenvolvidos outros agentes marcados com ^{18}F , ^{18}F -AV-45 (ou Florbetapir F-18) e ^{18}F -AV-1, cuja utilização é, também, na deteção de placas amiloides para o diagnóstico da doença de Alzheimer e, ainda, para prever a progressão da doença para demência (Clark et al, 2011).

Como conseguimos observar na figura 24, através do método da PET com o Florbetapir F-18 é possível identificar as placas amieloides nos indivíduos (Vallabhajosula et al., 2011).

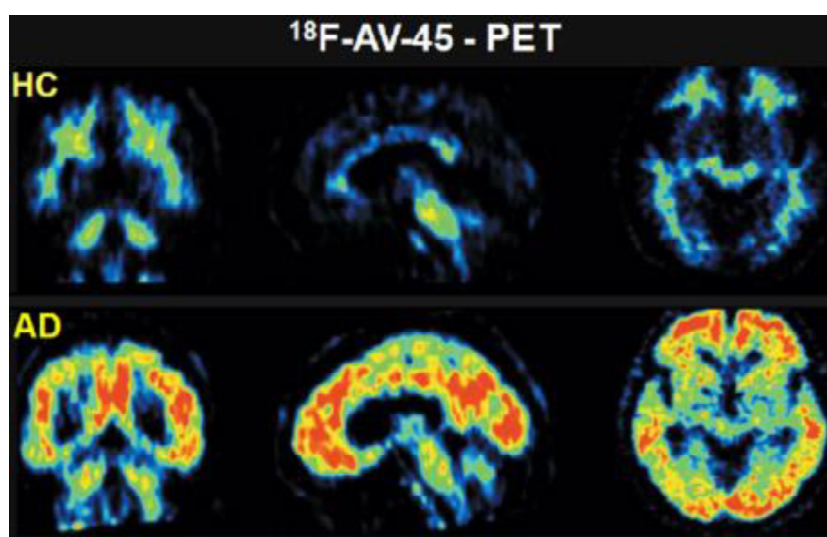


Figura 24 - Imagem por PET através de ^{18}F -AV-45 em pacientes com doença de Alzheimer (AD) e em pacientes controlo (HC) (Vallabhajosula et al., 2011).

5.5.2.2. Estudo da farmacocinética de $[F-18]\text{FAU}$ em pacientes com tumores: estudos PET (Sun, Collins, Mangner, Muzik & Shields, 2006).

O FAU (1- (2-Desoxi-2-Fluoro-beta-D-Arabinofuranosil) Uracilo) pode ser fosforilado pela timidina quinase (do inglês TK – Thymidine Kinase), metilado pela timidilato sintase (do inglês TS – Thymidylate synthase), e incorporado no DNA para induzir inibição do crescimento celular. A inibição do crescimento celular é correspondente à fração de FAU que é utilizada para substituir a timidina no DNA

(Collins, Klecker & Katki, 1999). A TS é um dos alvos mais comuns no desenvolvimento de agentes antineoplásicos e os inibidores de TS são eficazes no tratamento de cânceros (Danenberg, Malli & Swenson, 1999). No entanto, muitos dos tumores são resistentes a estes inibidores, como o 5-fluorouracilo (5-FU), devido a níveis de TS muito elevados. Por outro lado, marcar FAU com F-18 pode ser útil na imagiologia de tumores e perceber o seu metabolismo e farmacocinética como potencial agente quimioterapêutico. O estudo de [F-18]FAU foi realizado em pacientes com cancro colorretal e mamário.

A PET demonstra ser uma técnica eficaz nesta abordagem porque possibilita o estudo da farmacocinética e farmacodinâmica de fármacos, dado que revela os efeitos funcionais e de distribuição destes.

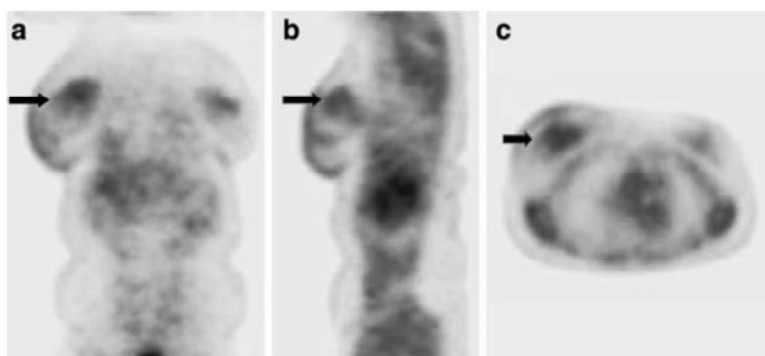


Figura 25 - Imagem de corpo inteiro com cancro da mama avançado (Sun, Collins, Mangner, Muzik & Shields, 2006).

Na figura 25, podemos observar a imagem de corpo inteiro que localiza cancro da mama num estado avançado após a administração de [F-18]FAU. Por outro lado, na figura 26, observamos um paciente com cancro colorretal que apresenta metástases no fígado. As setas indicam a grande absorção de [F-18]FAU na medula óssea.

No presente estudo, foi possível visualizar o [F-18]FAU em pacientes com cancro da mama, contrariamente aos pacientes com cancro colorretal, nos quais houve dificuldades de visualização.

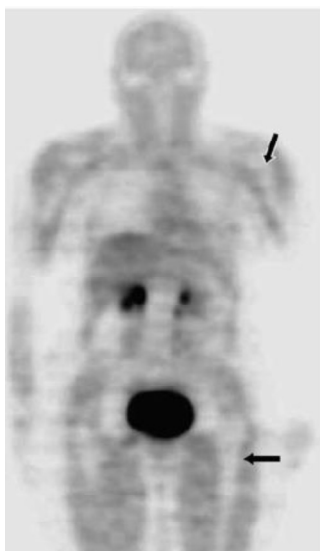


Figura 26 - Imagem de corpo inteiro de um paciente com cancro colorretal e metástases no fígado (Sun, Collins, Mangner, Muzik & Shields, 2006).

Concluindo, foi possível observar em todos os pacientes com cancro da mama a retenção de FAU. Os tecidos de proliferação como a medula óssea apresentam baixa retenção deste composto e são visualizados como um tecido negativo de contraste. Por outro lado, a baixa retenção pode significar que este composto tem toxicidade. Por isso, o FAU pode ser considerado um bom agente antineoplásico para o tratamento do cancro da mama, no entanto como agente de contraste fica muito aquém do que se pretende em imagiologia médica dado o pouco contraste.

5.4.3.1. Proliferação em tumores no pulmão com imagiologia PET: ^{18}F -FLT vs ^{18}F -FDG

Como foi referido anteriormente, o ^{18}F -FDG possibilita a caracterização entre tumores benignos e malignos baseados nas diferenças metabólicas. Apesar de vários estudos indicarem que o ^{18}F -FDG tem elevada sensibilidade para diferenciar os estadios no cancro do pulmão, a sua absorção nos tumores não é específica, podendo ocorrer resultados falsos positivos quando há lesões inflamatórias. Deste modo, tem-se vindo a investigar marcadores mais seletivos. Contrariamente à absorção do ^{18}F -FDG, a atividade proliferativa medida pela imunomarcagem Ki-67, aparenta ser específica para a marcação de tumores malignos (Buck et al., 2001). Em casos clínicos a absorção do ^{18}F -FDG relaciona-se com a atividade proliferativa e com o cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC).

A timidina marcada com ^{11}C foi o primeiro radiofármaco de imagem não invasiva de proliferação de tumores, o tempo de semi-vida curto do ^{11}C e o rápido metabolismo de

^{11}C -timidina in vivo resultou na pouca utilização destes em rotina. Consequentemente, o análogo da timidina (FLT) foi recentemente introduzido como um marcador de proliferação estável. O estudo desenvolvido demonstrou proliferação dependente da absorção do ^{18}F -FLT em NSCLC (Buck et al, 2002).

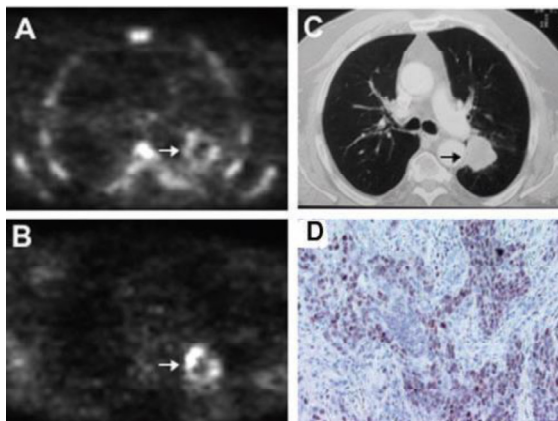


Figura 27 - Paciente com NSCLC no lóbulo superior esquerdo (Buck et al., 2003).

Na figura 27, a imagem A representa o realizado com ^{18}F -FLT na PET, o qual revela alta absorção deste no tumor (ver seta). As imagens B e C correspondem à ^{18}F -FDG PET e CT, onde se observa a elevada quantidade de ^{18}F -FDG no tumor. A imagem D demonstra a imunohistoquímica do Ki-67.

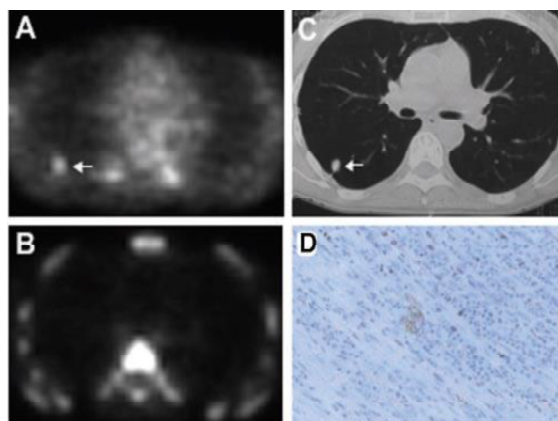


Figura 28 - Paciente com historial de cancro colorretal e um nódulo sugestivo no lóbulo direito (Buck et al., 2003).

A figura 28 diz respeito a um paciente com historial de cancro retal e um nódulo sugestivo no lóbulo direito. Na imagem A a imagem de PET com ^{18}F -FDG demonstra quantidade moderada de ^{18}F -FDG no tumor. Enquanto na imagem B não se conseguiu observar nenhum marcador de ^{18}F -FLT, A imagem C é uma CT de um nódulo no lóbulo direito. A imagem D é o Ki-67 apenas com 5% de imunoreatividade.

Concluindo, diversos estudos reportam que o ^{18}F -FDG pode ser usado ter acesso à resposta terapêutica em vários tumores (Hoekstra et al., 2002). No entanto, a alternativa estudada (^{18}F -FLT) demonstrou alguns efeitos negativos no que diz respeito à marcação do paciente com cancro colorretal. Posto isto, apesar do futuro ser promissor para a monitorização da terapêutica, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia deste composto (Buck et al., 2003).

5.6. Imagens médicas híbridas: PET/CT e SPECT/CT

Quando se complementa a informação funcional da PET com a informação anatómica da CT é evidente que as vantagens de ambas se destacam e são combinadas numa só técnica com grande potencialidade na imagiologia médica (Fornell, 2013). A respeito disso a PET/CT tem demonstrado ser a combinação mais útil comparativamente a outras modalidades, como SPECT/CT, e recentemente PET/MRI, entre outras (Boss et al., 2008).

As diferenças espaciais e temporais entre os exames de imagens de PET e CT são minimizadas quando os pacientes são submetidos às duas técnicas simultaneamente. A PET/CT pode usar as imagens da CT como correção da atenuação. A correção da atenuação tem por base as diferentes densidades entre tecidos (Von Schulthess, 2015). Apesar de a PET também usar este método, a duração do exame (cerca de 15 minutos) é superior comparativamente com a CT (1 minuto). A grande vantagem da duração do exame ser reduzida é benéfica em vários sentidos, em particular para o paciente, mas também para um uso mais eficiente dos radiofármacos, reduzindo o custo do exame médico para o paciente.

Desde que começou a ser aplicada, a PET/CT é uma ferramenta poderosa no cancro, para detetar os estádios de tumores malignos, cirurgia e planeamento da radioterapia, e a avaliação da resposta precoce no decorrer do tratamento.

5.6.1. Aplicações

Na figura 29 é possível visualizar as diferenças notórias entre as técnicas de FDG-PET, CT e PET/CT na evolução da doença de Alzheimer, na qual ocorreu um hipometabolismo bilateral posterior. Na representação à esquerda observamos a aplicação da técnica de PET com a FDG. Contrariamente na imagem do meio, representada pela técnica de CT, não se observa praticamente nenhuma alteração. A combinação das duas técnicas (imagem à direita), que recorre à técnica de PET/CT, tem indiscutivelmente a melhor qualidade de imagem. Após a análise destas imagens conseguimos concluir que, inequivocamente, é uma mais valia combinar-se diferentes tipos de técnica de imagem para se obter um diagnóstico e avaliação do tratamento mais precisos, pois a PET permite visualizar alterações no metabolismo que antecedem alterações estruturais e a CT confere uma maior resolução espacial à imagem.

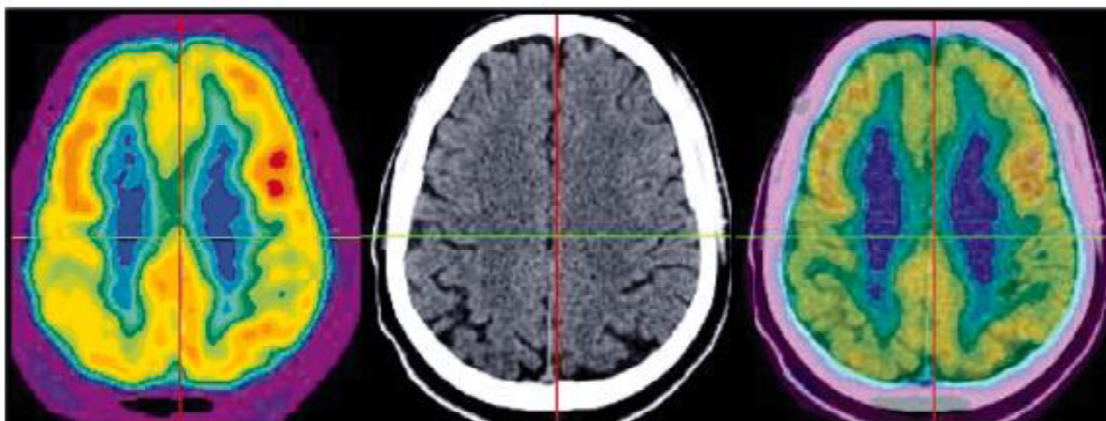


Figura 29 - Avaliação da doença de Alzheimer através das técnicas de FDG/PET, CT e PET/CT (Biersack & Freeman, 2007).

5.6.1.1. Avaliação de ^{18}F -FDG PET/MRI, ^{18}F -FDG PET/CT, MRI e CT em cancro da mama recorrente

O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum e uma das causas mais comuns de morte em mulheres relacionadas com cancro. Mamografias, ultrassons e imagem de ressonância magnética são alguns exames médicos realizados nas mulheres como rastreio e avaliação da extensão de tumores. Para além disso, as técnicas de imagem médica de corpo inteiro, como CT e MRI, são utilizadas para detetar metástases em outros locais do corpo. Devido à grande precisão na deteção de metástases que a PET ou CT por si só já possuem, integrar ^{18}F -FDG em PET/CT tem vindo aplicado no algoritmo para distinguir metástases em diversos tipos de cancro. Em pacientes com cancro da mama tem permitido não só detetar metástases distintas como também distinguir entre lesões benignas e malignas (Tatsumi, Cohade, Mourtzikos & Fishman, 2006). Por outro lado, a MRI oferece excelentes capacidades em detetar lesões em tecidos parenquimatosos, como o fígado e o cérebro. Integrar as técnicas de PET e MRI com o ^{18}F -FDG é vantajoso uma vez que se combina as características estruturais da MRI com a informação do FDG. Estudos recentes demonstraram que ao aplicar ^{18}F -FDG PET/MRI é uma alternativa promissora para o cancro (Beiderwellen et al., 2015). Por conseguinte, o objetivo deste estudo é avaliar a capacidade de diagnóstico da técnica ^{18}F -FDG PET/MRI comparativamente às técnicas ^{18}F -FDG PET/CT, MRI e CT em analisar estadios no corpo inteiro, em pacientes com suspeita de cancro da mama recorrente.

Na figura 30 é possível visualizar as diferentes técnicas e respetivas imagens. Na imagem A, está representada a MRI, na B a conjugação ^{18}F -FDG PET/MRI, C – CT e por

fim na D a combinação ^{18}F -FDG PET/CT. Nas imagens conjugadas observa-se uma melhoria de qualidade face às técnicas de MRI e CT (Sawicki et al., 2016).

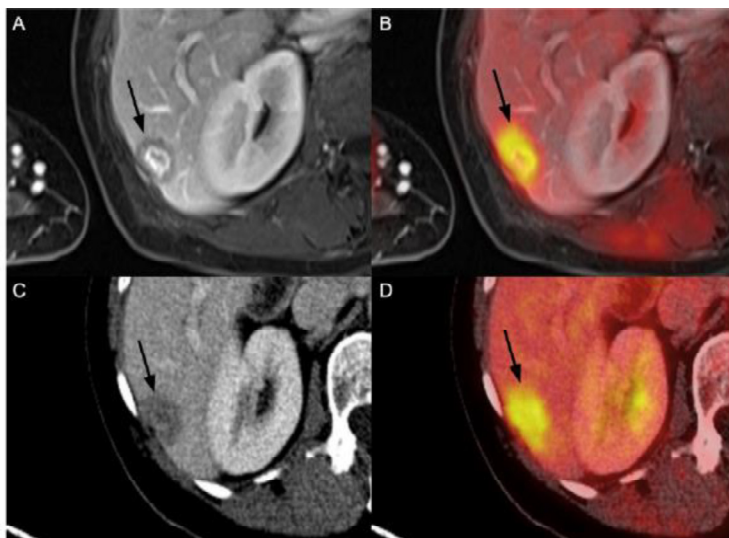


Figura 30 - Exemplo de uma paciente com recorrência hepática de cancro da mama invasivo lobular (Sawicki et al., 2016).

Ainda, na figura 31, está um exemplo duma paciente com cancro da mama recorrente com as diferentes técnicas aplicadas. Mais uma vez, as imagens mais esclarecedoras são as ^{18}F -FDG PET/MRI (B) e ^{18}F -FDG PET/CT (D).

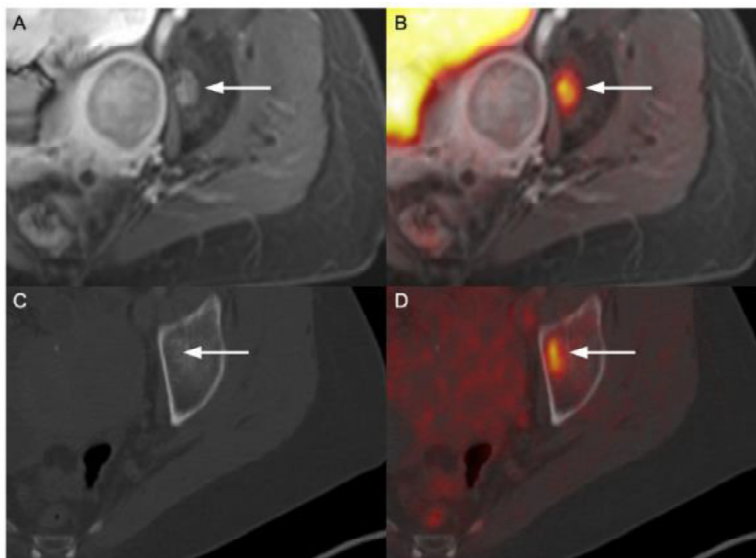


Figura 31 - Exemplo de paciente com cancro da mama recorrente (Sawicki et al., 2016).

Este estudo indica o elevado potencial de diagnóstico da técnica ^{18}F -FDG PET/MRI em pacientes com cancro da mama recorrente. A técnica de ^{18}F -FDG PET/MRI obteve cerca de 98.5% na visualização de lesões corretamente, comparativamente com outras técnicas ^{18}F -FDG PET/CT obteve 94.8%, MRI 88.1% e a CT 57.5%. Deste modo

apresenta ser uma alternativa viável a outras modalidades de imagiologia (Sawicki et al., 2016).

Conclusão

A imagiologia médica está em constante evolução. Desde os primórdios, com a descoberta da radiação X, que surgiram novas técnicas e processos para criar imagens do corpo humano para uso clínico, diagnóstico, terapêutica e monitorização de diversas doenças. Com base no conhecimento das técnicas inerentes às imagens médicas foi possível, através de revisão bibliográfica, compreender, avaliar e distinguir os diferentes métodos e aplicar à área da farmácia.

No que diz respeito aos temas abordados no presente trabalho, os principais fundamentos da área da radiologia contrastam com a medicina nuclear. Ambas as técnicas apresentam vantagens e desvantagens, diferenciando-se nas características da radiação utilizada, nos métodos empregados e ainda no tipo de imagem originada.

No âmbito da radiologia, a radiografia e a tomografia computadorizada demonstram ser processos altamente vantajosos na obtenção de imagens médicas anatómicas do corpo humano. A sua evolução no decorrer dos anos permitiu melhorar a qualidade da imagem e reduzir a quantidade de radiação utilizada. As grandes vantagens face à radiografia são que permitem uma imagem espacial mais nítida e também a aptidão para diferenciar tecidos. No exemplo referido no trabalho a CT fornece melhor informação de diagnóstico de doenças associadas a dor abdominal, comparativamente com a radiografia, dada a resolução da imagem ser superior. Por outro lado, também na deteção de inflamações pulmonares que advêm da pneumonia, a CT demonstrou ser superior e vantajosa. Quando há a utilização de meios de contraste para aumentar a qualidade da imagem, são vários os aspetos a ter em conta, nomeadamente a osmolaridade e a consequente viscosidade

A imagem por ressonância magnética, utiliza campos magnéticos que criam imagens com grande versatilidade para a investigação farmacêutica, tem uma distribuição espacial significativa, o que se traduz nas diversas aplicações essenciais para a deteção de patologias que afetam diretamente o cérebro, monitorização e diagnóstico de tumores, entre outros. No âmbito do diagnóstico e monitorização de tumores demonstra eficácia quando se criam sistemas lipossolúveis com fármaco, iões, agentes de contraste e lipossomas. Neste caso, conseguiu prever-se a distribuição farmacológica e resultados para posterior tratamento, dado que ambos os estudos demonstraram grande poder de penetração dos lipossomas nos tecidos sendo indicativo de possível inibição do tumor.

No que diz respeito aos fármacos anticancerígenos, muitos destes têm efeitos adversos graves que podem afetar a inibição do tumor ou ainda, em variados casos, afetar os tecidos saudáveis que o rodeiam. Por outro lado, a imagem por ressonância magnética funcional permite a detecção alterações do fluxo sanguíneo e na oxigenação sanguínea, uma vez que utiliza o sangue como agente de contraste intrínseco. No caso da epilepsia, esta técnica permite identificar a origem das lesões e assim proceder ao tratamento mais adequado. Ainda, na exploração de mecanismos de ação de fármacos que atuam no SNC, caracteriza os efeitos dos fármacos associados a diferentes condições e patologias.

Na área da medicina nuclear, a fonte de radiação é a gama. Estas técnicas são caracterizadas pela administração de radiofármacos no paciente, com o intuito de diagnosticar e tratar doenças de forma relativamente segura e indolor. Dos diversos radiofármacos, destacam-se na SPECT o ^{99m}Tc , ^{123}I e ^{201}Tl . Algumas aplicações estão relacionadas com o estudo da MAO no cérebro, nomeadamente com o fármaco clorgilina, dado que esta apresenta alta permeabilidade para passar a barreira hemato-encefálica. Na PET os radiofármacos mais utilizados são ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N e o ^{15}O . O açúcar FDG é muito utilizado nestas técnicas dadas as semelhanças com a glucose. A acumulação deste nos tecidos é indicativa de tumor cancerígeno. Os estudos da PET são muito úteis em doenças degenerativas como o Alzheimer. Na proliferação de tumores no pulmão, permite a caracterização entre tumores benignos e malignos. No entanto os estudos realizados até agora são limitativos por isso é preciso demonstrar a verdadeira eficácia dos compostos utilizados.

A grande inovação das técnicas de imagem médica é a conjugação entre estas. Desta forma a informação funcional das imagens de medicina nuclear complementa-se informação anatómica e espacial da CT em diversas áreas. Podem ser aplicadas para o desenvolvimento de novos fármacos e formulações. Quando comparadas com as restantes técnicas, estes sistemas híbridos são dotados de informação inovadora e promissora no diagnóstico, terapêutica e monitorização de doenças.

Bibliografia

- Abi-Dargham, A., Xu, X., Thompson, J. L., Gil, R., Kegeles, L. S., Urban, N., Narendran, R., Hwang, D., Laruelle, M. & Slifstein, M. (2012). Increased prefrontal cortical D1 receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [11C]NNC112. *Journal of Psychopharmacology*, 794-805.
- Alshamari, M., Norrman, E., Geijer, M., Jansson, K. & Geijer, H. (2015). Diagnostic accuracy of low-dose CT compared with abdominal radiography in non-traumatic acute abdominal pain: prospective study and systematic review. *Springer*.
- Beiderwellen, K., Grueneisen, J., Ruhlmann, V., Buderath, P., Aktas, B., Heusch, P., et al. (2015). [(18)F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results. *European Journal Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 56-65.
- Biersack, H. & Freeman, L. (2007). *Clinical Nuclear Medicine*. Germany: Springer.
- Boss, D. S., Olmos, R. V., Sinaasappel, M., Beijnen, J. H. & Schellens, J. H. M. (2008). Application of PET/CT in the Development of Novel Anticancer Drugs. *The Oncologist*, 13:25-38.
- Bradley, G. W. (2008). *History of Medical Imaging* (Vol. 152). Proceedings of the American Philosophical Society.
- Buck, A. C., Schirrmeister, H. H., Guhlmann, C. A., et al. (2001). Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl Med*, 42:721–725.
- Buck, A. K., Schirrmeister, H., Hetzel, M., et al. (2002). 3-deoxy-3-[(18)F]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res*, 62:3331–3334.
- Buck, A., Halter, G., Schirmeister, H., Kotzerke, J., Wurziger, I., Glatting, G., Mattfeldt, T., Neumaier, B., Reske, S. & Hetzel, M. (2003). Imaging Proliferation in Lung Tumors with PET: 18F-FLT Versus 18F-FDG. *The Journal of Nuclear Medicine*, 1426-1431.
- Cember, H. & Johnson, T. E. (2009). *Introduction to Health Physics* (Fourth ed.). McGraw Hill.

- Cheng, H., Tang, T., He, Q., Huang, L., Lin X., Chen, M., Yang, C., Geng, D. & Jiang, S. . (2014). Beneficial effects of statins on outcomes in pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18: 2294-2305.
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., et al. (2011). *JAMA*, 52. Koole M, Lewis DM, Buckley C, et al: Whole-body.
- Collins J. M., Klecker, R. W. & Katki, A. G. (1999). Suicide prodrugs activated by thymidylate synthase: rationale for treatment and noninvasive imaging of tumors with deoxyuridine analogues. *Clin Cancer Res*, 5(8):1976–1981.
- Danenberg, P. V., Malli, H. & Swenson, S. (1999). Thymidylate synthase inhibitors. *Semin Oncol*, 26(6):621–631.
- Dendy, P. P. & Heaton, B. (1999). *Physics for Diagnostic Radiology* (Second ed.). New York: Taylor & Francis Group.
- Di Carli, M. F. & Lipton, M. J. (2007). *Cardiac PET and PET/CT Imaging*. Elsevier.
- Dowsett, D. J., Kenny, P. A. & Johnston, R. E. (2006). *The Physics of Diagnostic Imaging* (Second ed.). London: Hodder Arnold.
- Drzezga, A. (2008). Basic pathologies of neurodegenerative dementias and their relevance for state-of-the-art molecular imaging studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
- Duff, E. P., Vennart, W., Wise, R. G., et al. (2015). Learning to identify CNS drug action and efficacy using multistudy fMRI data. *Sci Transl Med*.
- Editors, Biography.com. (s.d.). *Wilhelm Conrad Röntgen Biography*. (A&E Television Networks) Obtido em 23 de Maio de 2016, de The Biography.com website: <http://www.biography.com/people/wilhelm-conrad-röntgen-39707>
- Faro, S. H. & Mohamed, F. B. (2006). *Functional MRI: Basic Principles and Clinical Applications*. New York: Springer.
- Filler, A. (2009). The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *Nature Precedings*, 1-76.

- Fornell, D. (03 de September de 2008). *Diagnostic and Interventional Cardiology*. Obtido em 11 de Outubro de 2016, de Diagnostic and Interventional Cardiology: SPECT vs. PET, Which is Best?: <http://www.dicardiology.com/article/spect-vs-pet-which-best>
- Fornell, D. (23 de July de 2013). *Diagnostic and Interventional Cardiology*. Obtido em 15 de Outubro de 2016, de Diagnostic and Interventional Cardiology: PET vs. SPECT — Will PET Dominate Over the Next Decade?: <http://www.dicardiology.com/article/pet-vs-spect-%E2%80%94will-pet-dominate-over-next-decade>
- Ganesan, K. & Ursekar, M. (2014). Clinical utility of BOLD fMRI in preoperative work-up of epilepsy. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 24: 22-36.
- Goldberg, B. B., Gramiak, R. & Freimanis, A. K. (1993). Early History of Diagnostic Ultrasound: The Role of American Radiologists. *American Roentgen Ray Society*, 189-194.
- Gong, L., Zhang, C. & Zhen, Q. (2016). Analysis of clinical value of CT in the diagnosis of pediatric pneumonia and mycoplasma pneumonia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11: 1271-1274,.
- Gu, L., Chen, X., Li, H., Ou, J., Miao, M., Zhou, F., Zhu, Y., Wang, X., Wang, C. & Liu, Y. (2014). A case of lethal hemolytic anemia associated with severe pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae. *Chin Med J*, 127: 3839.
- Haller, O., Karlsson, L. & Nyman, R. (2010). Can low-dose abdominal CT replace abdominal plain film in evaluation of acute abdominal pain? *Ups J Med Sci*, 115: 113-120.
- Harvey, C. J. . (2008). Principles of radiology. *Elsevier* , 238-238.
- Hesselink, J. R. (2012). *Neuroweb*. Obtido em 28 de Outubro de 2016, de Neuroweb: Basic Principles of MR Imaging: <http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/br-100.htm>
- Hirata, M., Magata, Y., Ohmomo, Y., Saji, H., Murakami, K., Takagaki, T., Yamamura, N., Tanaka, C., Konishi, J. & Yokoyama, A. (1995). Evaluation of Radioiodinated

- Iodoclogyline as a SPECT Radiopharmaceutical for MAO-A in the Brain. *Elsevier*, 175-180.
- Hoekstra, C. J., Hoekstr, O. S., Stroobants, S. G., et al. (2002). Methods to monitor response to chemotherapy in non-small cell lung cancer with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 43:1304–1309.
- Ickenstein, L. M., Sandstrom, M. C., Mayer, L. D. & Edwards, K. (2006). Effects of phospholipid hydrolysis on the aggregate structure in DPPC/DSPE-PEG2000 liposome preparations after gel to liquid crystalline phase transition. *Biochim Biophys Acta*, 1758:171e80.
- Infarmed. (2009). *Folheto Informativo: Gastrografina*.
- Infarmed. (s.d.). *Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos*, 9. Obtido de Meios de Diagnóstico: <https://www.infarmed.pt/formulario/frames.php?fich=ift>
- Kalin, N. H., Davidson, R. J., Irwin, W, et al. (1997). Functional magnetic resonance imaging studies of emotional processing in normal and depressed patients: effects of venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 16:32–9.
- Kane, S. A. (2009). *Introduction to Physics in modern medicine* (Seconde edition ed.). Pennsylvania, USA: CRC Press.
- Kim, B., Park, S. H., Hong, G., Lee, J. H., Lee, J. S., Kim, H. J., Kim, A. Y. & Ha, H. K. (2015). Iohexol versus diatrizoate for fecal/fluid tagging during CT colonography performed with cathartic preparation: comparison of examination quality. *Springer*.
- Kong, G., Anyarambhatla, G., Petros, W. P., Braun, R. D., Colvin, O. M., Needham, D. et al. (2000). Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release. *Cancer Res*, 60:6950e7.
- Lilley, J. S. (2001). *Nuclear Physics: Principles and Applications*. England: John Wiley & Sons Ltd.
- Logothetis, N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *The Royal Society*, 1003-1037.

- Mai, J., Song, S., Rui, M., Liu, D., Ding, Q., Peng, J. et al. (2009). A synthetic peptide mediated active targeting of cisplatin liposomes to Tie2 expressing cells. *J. Control. Release*, 174–181.
- Ndinguri, M. W., Solipuram, R., Gambrell, R.P., Aggarwal, S. & Hammer, R. P. (2009). Peptide targeting of platinum anti-cancer drugs. *Bioconjugate Chem*, 1869–1878.
- Nguven, L, Wong, D. & Fatovich, D. (2012). Low-dose computed tomography versus plain abdominal radiography in the investigation of an acute abdomen. *ANZ J Surg*, 82: 36-41.
- NIBIB. (July de 2013). *National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*. Obtido em 20 de Setembro de 2016, de Computed Tomography (CT): <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>
- Oertel, B. G., Preibisch, C., Wallenhorst, T, et al. (2008). Differential opioid action on sensory and affective cerebral pain processing. *Clin Pharmacol Ther*, 83(4):577–588.
- Oliveira, A., Abreu, J., Sepúlveda, R., Conceição, V. & Barreto, A. (2008). *MRI: Current Status and Future Prospects*. Lisboa: FML.
- Oliveira, R., Santos, D., Ferreira, D., Coelho, P. & Veiga, F. (2006). Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*.
- Pickering, G., Kastler, A., Macian, N., et al. (2015). The brain signature of paracetamol in healthy volunteers: a double-blind randomised trial. *Drug Des Devel Ther*.
- Pisco, J. M. (2009). *Imagiologia Básica*. Lisboa: Lidel.
- Pope, J. (1999). *Medical Physics: Imaging*. Oxford: Heinemann Educational Publishers.
- Rembielak, A., Green, M., Saleem, A. & Price, P. (2015). Diagnostic and therapeutic imaging in oncology. *Medicine*.
- Ren, l., Chen, S., Li, H., Zhang, Z., Zhong, J., Liu, M. & Zhou, X. (2016). MRI-guided liposomes for targeted tandem chemotherapy and therapeutic response prediction. *Acta Biomaterialia*.

- Saha, G. B. (2004). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Fifth Edition*. Springer.
- Sandler, A., Gray, R., Perry, M.C., Brahmer, J., Schiller, J.H., Dowlati, A., et al. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New Engl. J. Med.*, 2542–2550.
- Santos, A. P., Gaivão, A. M., Tavares A. & Ferreira S. (2009). Produtos de Contraste Iodados. *Acta Med Port*, 22(3): 261-274.
- Sawicki, L. M., Grueneisen, J., Schaarschmidt, B. M., Buchbender, C., Nagarajah, J., Umutlu, L., Antoch, G. & Kinner, S. (2016). Evaluation of 18F-FDG PET/MRI, 18F-FDG PET/CT, MRI, and CT in whole-body staging of recurrent breast cancer. *European Journal of Radiology*, 459–465.
- Scatliff, J. H., & Morris, P. J. (1896). From roentgen to magnetic resonance imaging: the history of medical imaging. *North Carolina Medical Journal*, 75, 75(2), 111–3.
- Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J., et al. (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl. J. Med.*, 92–98.
- Schiller, J.H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler A., Krook, J., et al. (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New Engl. J. Med.*, 92–98.
- Seibert, J. A. (1995). One Hundred Years of Medical Diagnostic Imaging Technology. *Health Phys*, 695-720.
- Sharp, P. F., Gemmel, H. G. & Murray, A. D. (2005). *Practical Nuclear Medicine*. London: Springer.
- Shaw, S. M. (1997). Diagnostic Imaging:. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 99-106.
- Shmueli, K., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Horovitz, S. G., Fukunaga, M., Jansma, J. M. & Duyn, J. H. (2007). Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage*, 38(2):306-20.
- Singh, N. (2011). *Radioisotopes: Applications in Physical Sciences*. In Tech.

- Sun, H., Collins, J. M., Mangner, T. J., Muzik, O. & Shields, A. F. (2006). Imaging the pharmacokinetics of [F-18]FAU in patients with tumors: PET studies. *Springer*, 57: 343–348.
- Tagami, T., Ernsting, M. J. & Li, S. D. (2011). Efficient tumor regression by a single and low dose treatment with a novel and enhanced formulation of thermosensitive liposomal doxorubicin. *J Control Release in press*.
- Tagami, T., Foltz, W. D., Ernsting, M. J., Lee, C. M., Tannock, I. F., May, J. P. et al. (2011). MRI monitoring of intratumoral drug delivery and prediction of the therapeutic effect with a multifunctional thermosensitive liposome, . *Biomaterials*, 6570–6578.
- Tagami, T., Foltz, W. D., Ernsting, M. J., Lee, C., Tannock, I. F., May, J. P. & Li, S. (2011). MRI monitoring of intratumoral drug delivery and prediction of the therapeutic effect with a multifunctional thermosensitive liposome. *Biomaterials*, 6570-6578.
- Tatsumi, M., Cohade, C., Mourtzikos, K. A. & Fishman, R. I. (2006). Initial experience with FDG-PET/CT in the evaluation of breast cancer. *European Journal Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 254-262.
- Taylor, S. A., Slater, A., Burling, D. N., Tam, E., Greenhalgh, R., Gartner, L., Scarth, J., Pearce, R., Basset, P. & Halligan, S. (2008). CT colonography: optimisation, diagnostic performance and patient acceptability of reduced-laxative regimens using barium-based faecal tagging. *Eur Radiol*, 18: 32–42.
- Thomsen, H. S. & Webb, J. A. W. (2014). *Contrast Media* (Third ed.). New York: Springer.
- Thomsen, H. S., Dawson, P. & Tweedle, M. (2014). MR and CT contrast agents for perfusion imaging and regulatory issues. Em R. Bammer, *MR & CT perfusion imaging: clinical applications and theoretical principles* (p. Chapter 11). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Tracey, I. & Wise, R. G. . (2001). Pharmacological fMRI: A New Tool for Drug Development in Humans. *Journal of Pharmacy Practice*, 14: 368.

- Uhl, P., Fricker, G., Haberkorn, U. & Mier, W. (2014). Radionuclides in drug development. *Elsevier*.
- Upadhyay, J., Anderson, J., Schwarz, A. J. et al. (2011). Imaging drugs with and without clinical analgesic efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 36(13):2659–2673.
- Vallabhajosula, S., Solnes, L. & Vallabhajosula, B. (2011). Broad Overview of Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals and Clinical Applications: What Is New? *Semin Nucl Med*, 41:246-264.
- Vogl, T. J., Reith, W. & Rummeny, E. J. (2016). *Diagnostic and Interventional Radiology*. Springer.
- von Schulthess, G. K. (2015). Integrated modality imaging with PET-CT and SPECT-CT: CT issues. *Eur Radiol Suppl* .
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W & Kross, E. . (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med*, 368(15):1388–1397.
- Webster, J. G., Ritenour, E. R., Tabakov, S. & Ng, K. (2012). *Webb's Physics of Medical Imaging*. CRC Press: Taylor & Francis Group.
- Wernick, M. N. & Aarsvold, J. N. (2004). *Emission Tomography - The Fundamentals of PET and SPECT*. San Diego, Califórnia, USA: Elsevier.
- Yeh, B. M., FitzGerald, P. F., Edic, P. M., Lambert, J. W., Colborn, R. E., Marino, M. E., Evans, P. M., Roberts, J. C., Wang, Z. J., Wong, M. J. & Bonitatibus Jr, P. J. (2016). Opportunities for new CT contrast agents to maximize the diagnostic potential of emerging spectral CT technologies. *Elsevier*.
- Zhou, S. . (2015). Functional magnetic resonance imaging is a powerful approach to probing the mechanism of action of therapeutic drugs that act on the central nervous system. *Drug Design, Development and Therapy* , 3863-3865.
- Zimmermann, R. (2006). *Nuclear Medicine: Radioactivity for Diagnosis and Therapy*. France: EDP Sciences.
- Zolle, I. (2007). *Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine*. Berlin: Springer.